

**Teil I: Synthese und Reaktionen enantiomerenreiner sekundärer  
Grignard-Reagenzien**

**Teil II: Untersuchungen zur intramolekularen Carbenoid-C-H-  
Insertion**

Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

dem  
Fachbereich Chemie  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

**Bettina Hölzer**

aus Oberhausen

Marburg/Lahn 2001

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg  
als Dissertation am 15.06.2001 angenommen.

Erstgutachter:	Prof. Dr. R.W. Hoffmann
Zweitgutachter:	Prof. Dr. T. Schrader
Tag der mündlichen Prüfung:	02.07.2001

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von November 1998 bis Juni 2001  
unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. R. W. Hoffmann  
am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn.

Herrn Prof. Dr. R. W. Hoffmann möchte ich an dieser Stelle für die stete  
Diskussionsbereitschaft und viele wertvolle Anregungen danken.

Für das angenehme Arbeitsklima und die hervorragende Zusammenarbeit  
danke ich allen Mitgliedern des Arbeitskreises.

Den Mitarbeitern der Service-Abteilungen des Fachbereichs danke ich für ihre  
Unterstützung, insbesondere Herrn Dr. K. Steinbach und Herrn Dr. K. Harms.

*Meinen Eltern gewidmet*

<b>A</b>	<b>Theoretischer Teil</b>	<b>1</b>
<b>Teil I: Synthese und Reaktionen enantiomerenreiner Grignard-Reagenzien 1</b>		
1.	<u>Einleitung und Problemstellung</u>	1
2.	<u>Asymmetrische Synthese einer enantiomerenreinen sekundären Grignard-Verbindung</u>	6
2.1	Modellstudien ausgehend von racemischem Sulfoxid	6
2.2	Versuche mit diastereo- und enantiomerenreinem Sulfoxid	13
2.2.1	Synthese von ( <i>R,R</i> )-4-Chlorphenyl-1-chlor-2-phenylethylsulfoxid	13
2.2.2	Synthese von ( <i>S</i> )-1-Phenylbutyl-2-magnesiumchlorid und Abfangreaktion mit Phenylisothiocyanat	15
2.3	Untersuchungen zur konfigurativen Stabilität	19
3.	<u>Stereochemische Untersuchungen von Grignard-Folgereaktionen</u>	26
3.1	Vorbemerkungen	26
3.2	Reaktionen mit Kohlenstoff-Elektrophilen	29
3.2.1	Reaktionen mit Kohlendioxid und Phenylisocyanat	29
3.2.2	Reaktionen mit aromatischen Aldehyden und Benzophenon	32
3.2.3	Reaktionen mit Allylhalogeniden	38
3.3	Reaktionen mit Sauerstoff-Elektrophilen	44
3.4	Reaktionen mit Stickstoff-Elektrophilen	47
3.5	Reaktionen mit Schwefel-Elektrophilen	52
3.6	Transmetallierungsreaktionen	53
3.6.1	Palladium und Nickel	53
3.6.2	Eisen und Kobalt	58
3.6.3	Kupfer	60
3.6.4	Mangan	74
3.6.5	Bor	81
4.	<u>Zusammenfassung: Teil I</u>	84

---

<b>Teil II: Untersuchungen zur intramolekularen Carbenoid-C-H-Insertion</b>	<b>89</b>
5. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	89
6. <u>Untersuchungen zur C-H-Insertion mit racemischen Carbenoiden</u>	94
6.1    Studien mit einer ersten Modellverbindung	94
6.2    Studien mit einer zweiten Modellverbindung	99
6.3    Studien mit einer dritten Modellverbindung	103
7. <u>Zusammenfassung: Teil II</u>	106

<b>B</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>108</b>
1.	<u>Allgemeine Vorbemerkungen</u>	108
<b>Teil I: Synthese und Reaktionen enantiomerenreiner Grignard-Reagenzien</b>		<b>111</b>
2.	<u>Modellstudien ausgehend von racemischem Sulfoxid</u>	111
2.1	Synthese von <i>rac</i> -4-Chlorphenyl-1-chlor-2-phenylethylsulfoxid	111
2.1.1	Synthese von 4-Chlorphenylmethylsulfid	111
2.1.2	Synthese von 4-Chlorphenyl-chlormethylsulfid	112
2.1.3	Synthese von 4-Chlorphenyl-chlormethylsulfoxid	112
2.1.4	Synthese von <i>rac</i> -4-Chlorphenyl-1-chlor-2-phenylethylsulfoxid	113
2.2	Untersuchungen zur Carbenoid-Homologisierungs-Geschwindigkeit	115
2.2.1	Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF	115
2.2.2	Einsatz von 10 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF	117
2.2.3	Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in Et <sub>2</sub> O/Toluol	118
3.	<u>Versuche mit diastereo- und enantiomerenreinem Sulfoxid</u>	119
3.1	Synthese von ( <i>R,R</i> )-4-Chlorphenyl-1-chlor-2-phenylethylsulfoxid	119
3.1.1	Synthese von Bis(4-chlorphenyl)-disulfid	119
3.1.2	Synthese von 4-Chlorphenylsulfinsäurechlorid	120
3.1.3	Synthese von (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-Menthyl-( <i>S</i> )-4-chlorphenylsulfinat	120
3.1.4	Synthese von ( <i>R</i> )-4-Chlorphenyl-2-phenylethylsulfoxid	121
3.1.5	Synthese von ( <i>R,R</i> )-4-Chlorphenyl-1-chlor-2-phenylethylsulfoxid	122
3.2	Synthese von ( <i>S</i> )-1-Phenylbutyl-2-magnesiumchlorid und Abfangreaktion mit Phenylisothiocyanat	124
3.2.1	Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF	124
3.2.2	Einsatz von 10 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF	126
3.2.3	Einsatz von 3 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF	127
3.2.4	Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in Et <sub>2</sub> O/Toluol	127
4.	<u>Untersuchungen zur konfigurativen Stabilität</u>	129
4.1	Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF bei -10 °C	129
4.2	Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in Et <sub>2</sub> O/Toluol bei -10 °C	130
4.3	Einsatz von 10 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF bei -10 °C	130

---

5.	<u>Reaktionen mit Kohlenstoff-Elektrophilen</u>	131
5.1	Reaktion mit Kohlendioxid	131
5.2	Reaktion mit Phenylisocyanat	133
5.3	Reaktion mit Benzaldehyd	135
5.4	Reaktion mit Benzyldehyd unter Zusatz von Dimethylaluminiumchlorid	138
5.5	Reaktion mit 4-Methoxybenzaldehyd	139
5.6	Reaktion mit Pentafluorbenzaldehyd	142
5.7	Reaktion mit Benzophenon	145
5.8	Reaktionen mit Allylchlorid, Allylbromid und Allyliodid	147
5.9	Reaktion mit Ethyl- $\alpha$ -brommethacrylat	152
5.10	Versuche mit weiteren Kohlenstoff-Elektrophilen	153
6.	<u>Reaktionen mit Sauerstoff-Elektrophilen</u>	156
6.1	Reaktion mit Oxodiperoxymolybdän(Pyridin)(DMPU)	156
6.2	Reaktion mit <i>rac</i> -2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin	157
6.3	Reaktion mit 2- <i>tert</i> -Butyl-peroxy-1,3,2-dioxaborolan	157
6.4	Reaktion mit Bis(trimethylsilyl)peroxid	158
6.5	Reaktion mit Titan-tetra- <i>isopropylat</i> )/ <i>tert</i> -Butylhydroperoxid	158
6.6	Reaktion mit Lithium- <i>tert</i> -butylperoxid	159
6.7	Reaktion mit molekularem Sauerstoff	160
7.	<u>Reaktionen mit Stickstoff-Elektrophilen</u>	161
7.1	Reaktion mit (Phenylthio)-methylazid	161
7.2	Reaktion mit 3,3',5,5'-Tetrakis(trifluoromethyl)-benzophenon-O-4-tolyl-sulfonyloxim	164
7.3	Reaktion mit Azodicarbonsäurediisopropylester	165
8.	<u>Reaktionen mit Schwefel-Elektrophilen</u>	167
8.1	Einsatz von Diphenyldisulfid	167
8.2	Einsatz von Phenylbenzothiosulfonat	168
9.	<u>Transmetallierungsreaktionen</u>	169
9.1	Transmetallierung auf Palladium und Nickel	169
9.2	Transmetallierung auf Eisen und Kobalt	172



9.3	Transmetallierung auf Kupfer	173
9.3.1	Allgemeine Reaktionsbedingungen für die Transmetallierung	173
9.3.2	Umsetzung der Organokupfer-Verbindung mit Elektrophilen	175
9.3.2.1	Benzoylchlorid	176
9.3.2.2	Phenylpropionsäureethylester	177
9.3.2.3	Methoxypropadien	179
9.3.2.4	Allylchlorid	181
9.3.2.5	Mesityloxid	182
9.3.3	Kontrollversuch mit ( <i>S</i> )-1-Chlor-1-iodphenylethan	184
9.4	Transmetallierung auf Zink	185
9.5	Transmetallierung auf Mangan	186
9.6	Transmetallierung auf Bor	189
10.	<u>Synthesen von Vergleichssubstanzen zur Bestimmung der absoluten Konfigurationen der Abfangprodukte</u>	191
10.1	( <i>S</i> )-2-Benzylbutansäure	191
10.1.1	Synthese von <i>rac</i> -2-Benzylbutansäure	191
10.1.2	Racematspaltung zur Synthese von ( <i>S</i> )-2-Benzylbutansäure	192
10.2	( <i>S</i> )-3-Benzyl-pentansäureethylester	193
10.2.1	Synthese von ( <i>S</i> )-2-Benzyl-1-butanol	193
10.2.2	Synthese von ( <i>S</i> )-2-Benzyl-1-butanol-4-toluolsulfonsäureester	194
10.2.3	Synthese von ( <i>S</i> )-3-Benzyl-pentannitril	195
10.2.4	Synthese von ( <i>S</i> )-3-Benzyl-pentansäure	196
10.2.5	Synthese von ( <i>S</i> )-3-Benzyl-pentansäureethylester	196
10.3	( <i>S</i> )-3-Benzyl-1-penten	197
10.3.1	Synthese von ( <i>S</i> )-3-Benzyl-1-pentanol	197
10.3.2	Synthese von ( <i>S</i> )-3-Benzyl-1-penten	198
10.4	(2' <i>S</i> )-(2-Benzyl-1-phenylbutyl)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat	199
10.4.1	Synthese von ( <i>S</i> )-2-Benzyl-N-methoxy-N-methyl-butanamid	199
10.4.2	Synthese von ( <i>S</i> )-2-Benzyl-1-phenyl-1-butanon	200
10.4.3	Synthese von (2 <i>S</i> )-2-Benzyl-1-phenyl-1-butanol	200
10.4.4	Synthese von (2' <i>S</i> )-(2-Benzyl-1-phenylbutyl)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat	201
10.5	Synthese von ( <i>S</i> )-2-Benzyl-N-phenyl-butanamid	202
10.6	( <i>S</i> )-5-Benzyl-4,4-dimethyl-2-heptanon	203
10.6.1	Synthese von ( <i>S</i> )-Benzyl-2-pentanon	203
10.6.2	Synthese von ( <i>S</i> )-4-Benzyl-3-methyl-2-hexensäure-ethylester	204
10.6.3	Synthese von ( <i>S</i> )-4-Benzyl-3,3-dimethyl-hexensäureethylester	205
10.6.4	Synthese von ( <i>S</i> )-5-Benzyl-4,4-dimethyl-2-heptanon	206

## Teil II: Untersuchungen zur intramolekularen Carbenoid-C-H-Insertion 207

11	<u>Erste Modellverbindung:</u>	
	<u>(5-Brom-5-iod-2,2-dimethylpentyl-oxo)-tert-butyl-<i>dimethylsilan</i></u>	207
11.1	Synthese von 4,4-Dimethyl-5-oxo-pentannitril	207
11.2	Synthese von 5-Hydroxy-4,4-dimethyl-pentannitril	208
11.3	Synthese von 5-( <i>tert</i> -Butyl-dimethylsilanyloxy)-4,4-dimethylpentannitril	208
11.4	Synthese von 5-( <i>tert</i> -Butyl-dimethylsilanyloxy)-4,4-dimethylpentanal	209
11.5	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-(5,5-dibrom-2,2-dimethylpentyl-oxo)-dimethylsilan	210
11.6	Synthese von (5-Brom-5-iod-2,2-dimethylpentyl-oxo)- <i>tert</i> -butyl- <i>dimethylsilan</i>	211
11.7	Reaktion von (5-Brom-5-iod-2,2-dimethylpentyl-oxo)- <i>tert</i> -butyl- <i>dimethylsilan</i> mit <i>iso</i> -Propylmagnesiumchlorid	212
12	<u>Zweite Modellverbindung:</u>	
	<u>1-(5-Brom-5-iod-2,2-dimethylpentyl)-4-methoxybenzol</u>	214
12.1	Synthese von 5-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-4,4-dimethylpentannitril	214
12.2	Synthese von 5-(4-Methoxyphenyl)-4,4-dimethylpentannitril	215
12.3	Synthese von 5-(4-Methoxyphenyl)-4,4-dimethylpentanal	216
12.4	Synthese von 1-(5,5-Dibrom-2,2-dimethylpentyl)-4-methoxybenzol	217
12.5	Synthese von 1-(5-Brom-5-iod-2,2-dimethylpentyl)-4-methoxybenzol	218
12.6	Reaktion von 1-(5-Brom-5-iod-2,2-dimethylpentyl)-4-methoxybenzol mit <i>iso</i> -Propylmagnesiumchlorid	219
13	<u>Dritte Modellverbindung:</u>	
	<u>1-(5-Brom-5-iod-3,3-dimethylpentyl)-benzol</u>	220
13.1	Synthese von Ethyl-3,3-dimethyl-5-phenylpentanoat	220
13.2	Synthese von 3,3-Dimethyl-5-phenylpentanal	221
13.3	Synthese von 1-(5,5-Dibrom-3,3-dimethylpentyl)-benzol	222
13.4	Synthese von 1-(5-Brom-5-iod-3,3-dimethylpentyl)-benzol	223
13.5	Reaktion von 1-(5-Brom-5-iod-3,3-dimethylpentyl)-benzol mit <i>iso</i> -Propylmagnesiumchlorid	224
<b>C</b>	<b>Anhang</b>	<b>225</b>
1.	Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse der beiden Diastereomere des 2-Benzyl-1-phenyl-1-butanols	225
2.	Daten zur Kristallstrukturanalyse von 2-Benzyl-N-phenyl-thiobutanamid	227
<b>D</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>230</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Äquiv.	Äquivalent
$c_0(A)$ bzw. $c(A)$	Konzentration von A bei der Zeit $t = 0$ bzw. der Zeit $t$
d	Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie, Dünnschichtchromatogramm
de	Diastereomerenüberschuß
(-)-diop	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4,5-Bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMPU	N,N'-Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen
E	Elektrophil
ee	Enantiomerenüberschuß
Et	Ethyl
FC	Flash-Chromatographie
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-Flüssig-Chromatographie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	$\text{Mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (Stoffmengenkonzentration, Molarität)
m-CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
MeLi	Methyllithium
MeOH, MeOD	Methanol, D <sub>1</sub> -Methanol
min	Minute(n)
MTPA-Cl	$\alpha$ -Methoxy-- $\alpha$ -(trifluormethyl)-phenylelessigsäurechlorid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NCS	N-Chlorsuccinimid
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidinon
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
Pyr	Pyridin
R	Organischer Rest
R*	stereogene Alkyl-Gruppe
$R_f$	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
SET	Single electron transfer
Smp.	Schmelzpunkt
TBME	<i>Tert</i> -Butylmethylether
TBS	<i>Tert</i> -Butyldimethylsilyl-
<i>tert</i> -BuLi	<i>Tert</i> -Butyllithium
2-Th	2-Thienyl-
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
$t_R$	Retentionszeit HPLC, GC
X	Halogen/Heteroatom

## A Theoretischer Teil

## Teil I: SYNTHESE UND REAKTIONEN ENANTIOMERENREINER GRIGNARD-REAGENZIEN

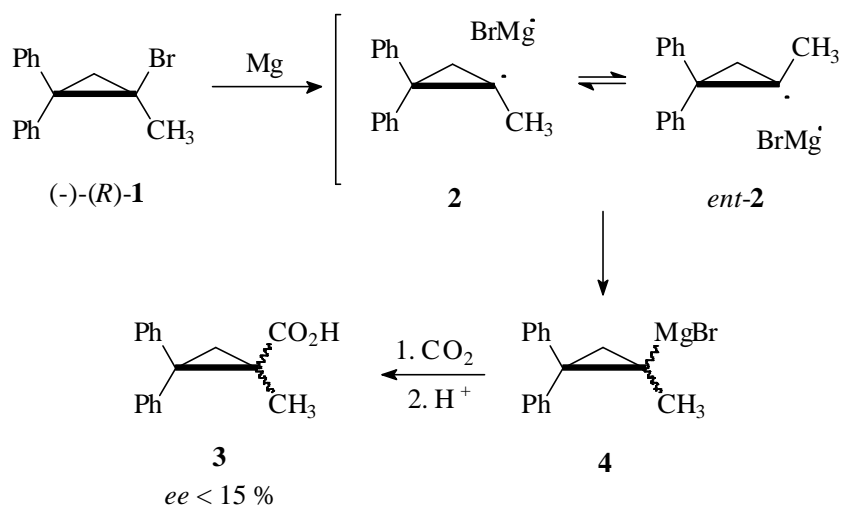
### 1. Einleitung und Problemstellung

Grignard-Verbindungen sind bereits seit über 100 Jahren bekannt<sup>[1]</sup> und gehören heute zu den wichtigsten Schlüsselreagentien in der organischen Synthese. Die herausragende Stellung dieser Reagentien ist darin begründet, daß sie aus einfachen Vorstufen herstellbare äußerst reaktive Kohlenstoff-Nucleophile sind, mit deren Hilfe der Zugang zu einer Vielzahl organischer Produkte ermöglicht wird.

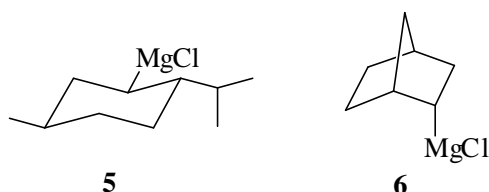
*Chirale, enantiomerenreine* Grignard-Verbindungen mit dem Metallatom am stereogenen Kohlenstoff-Atom sind sowohl aus präparativer als auch aus mechanistischer Sicht von großem Interesse: Als Reagentien in der asymmetrischen Synthese eröffnen sie Wege zur Herstellung zahlreicher chiraler organischer Produkte. Gleichzeitig ermöglichen sie Einblicke in die bis heute immer noch nicht vollständig aufgeklärten Mechanismen von Folgereaktionen der Grignard-Reagenzien. So läßt die Stereochemie der erhaltenen Produkte (Eintreten von Retention, Inversion oder Racemisierung) Schlüsse auf die Natur des Folgeschrittes zu.

Frühe Versuche zur Synthese solcher chiralen Organomagnesium-Verbindungen ausgehend von optisch aktiven Alkylhalogeniden führten zu racemischen Produkten. Dies liegt am Auftreten von Ein-Elektronen-Prozessen und Radikalen während der Grignard-Bildung<sup>[2]</sup>. So erfolgte bei der Herstellung der Cyclopropylmagnesium-Verbindung **4** aus der enantiomerenreinen Halogenocyclopropan-Verbindung **1** weitgehende Racemisierung, wie nach Abfangen der Grignard-Verbindung **4** mit Kohlendioxid gezeigt werden konnte<sup>[3]</sup> (Schema 1). Der Grund für die Racemisierung ist die Inversion des intermediär gebildeten pyramidalen Cyclopropyl-Radikals **2**.

Schema 1:

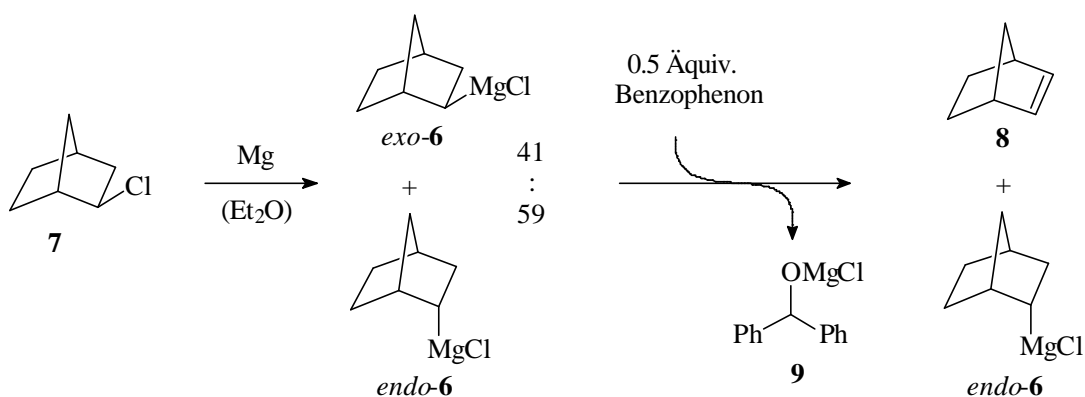


Als einzige enantiomerenreine sekundäre Grignard-Reagenzien konnten die (1*S*,2*R*,4*R*)-Menthyl-Magnesium-Verbindung **5**<sup>[4]</sup> und das *endo*-2-Norbornyl-Grignard-Reagenz **6**<sup>[5]</sup> hergestellt werden, wobei in beiden Fällen die chirale Information des Molekülgerüsts die Synthese ermöglicht.



Während sich die Menthyl-Grignard-Verbindung **5** diastereoselektiv aus (-)-(1*S*,2*R*,4*R*)-Menthylchlorid erzeugen lässt<sup>[4]</sup>, erhält man nach Umsetzung von *exo*-2-Norbornylchlorid **7** mit Magnesium-Metall ein Gemisch aus *exo*- und *endo*-Grignard-Verbindung **6** im Verhältnis von 41 : 59. Durch Ausnutzen der höheren Reaktivität der *exo*-Verbindung **6** aufgrund geringerer sterischer Hinderung kann selektiv dieses Isomer durch Reaktion mit Benzophenon aus dem Gemisch entfernt werden<sup>[5]</sup> (Schema 2).

Schema 2:

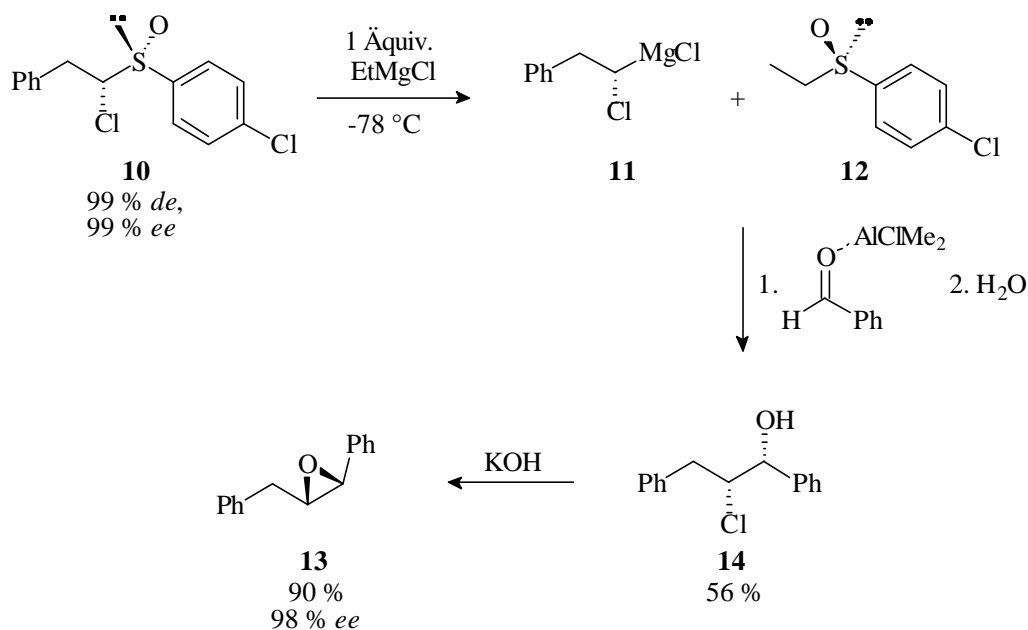


Für Untersuchungen zum stereochemischen Verlauf der Folgereaktionen von Grignard-Reagenzien mit den Verbindungen **5** und *endo*-**6** stellt sich jedoch die Frage, inwieweit die zusätzlichen Stereozentren im Molekülgerüst die Stereochemie der Produkte beeinflussen.

Nun gelang vor kurzem die Herstellung enantiomerenreiner  $\alpha$ -heterosubstituierter Alkylmagnesium-Verbindungen<sup>[6]</sup> (Schema 3). Ausgehend von dem diastereo- und enantiomerenreinen  $\alpha$ -Chloralkylsulfoxid **10** konnte das  $\alpha$ -Chloralkyl-Grignard-Reagenz **11** in einer Sulfoxid-Magnesium-Austauschreaktion mit 98 % *ee* erhalten werden. Der Enantiomeren-

überschuß wurde nach Abfangen mit aktiviertem Benzaldehyd und Überführung des erhaltenen Chlorhydrins **14** in das Epoxid **13** bestimmt.

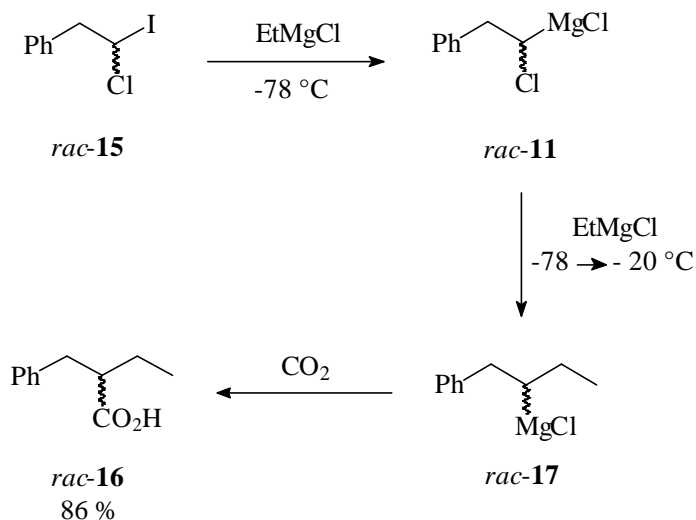
Schema 3:



Zur Erzeugung sekundärer Grignard-Reagenzien ist der Sulfoxid-Magnesium-Austausch ungeeignet, da das entstehende Grignard-Reagenz zu energiereich ist, um unter Nutzung einer thermodynamischen Triebkraft freigesetzt zu werden.

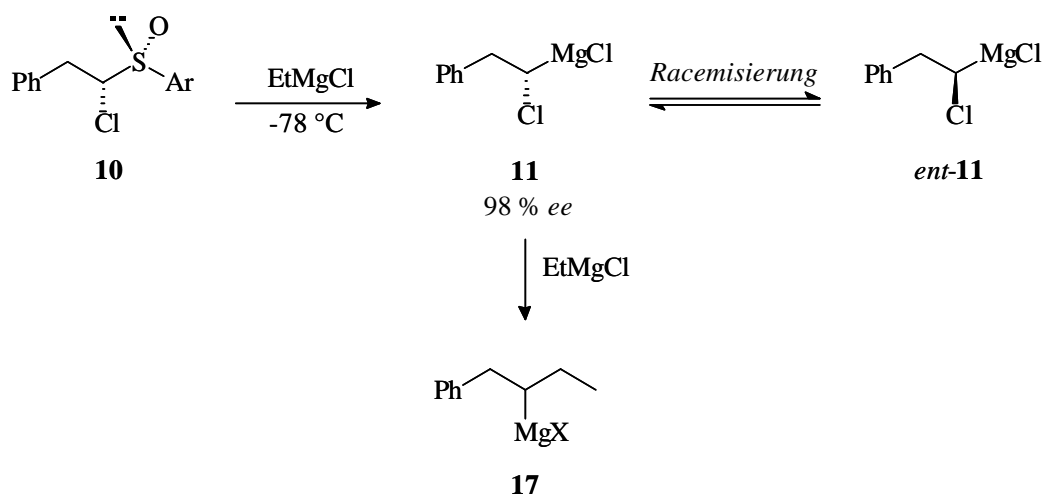
Eine geeignete Reaktion zur Bildung von sekundären Grignard-Reagenzien ist die carbenoide Homologisierungs-Reaktion<sup>[7]</sup> an  $\alpha$ -Haloalkyl-Grignard-Reagenzien wie **11**. Beispielsweise konnte die racemische sekundäre Grignard-Verbindung **17** ausgehend von der racemischen  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** erzeugt werden<sup>[8]</sup> (Schema 4). Dabei wurde die racemische  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** *in situ* durch einen Iod-Magnesium-Austausch aus der 1-Chlor-1-iodalkyl-Verbindung **15** hergestellt. Bei Verwendung eines Überschusses an Ethylmagnesiumchlorid reagiert diese dann weiter zum sekundären Grignard-Reagenz **17**, welches sich beispielsweise mit Kohlendioxid zur entsprechenden Säure **16** abfangen läßt.

Schema 4:



Im Rahmen dieser Arbeit sollte nun folgender Ansatzpunkt zur asymmetrischen Synthese sekundärer enantiomerenreiner Grignard-Verbindungen verfolgt werden: Ausgehend von dem diastereo- und enantiomerenreinem Sulfoxid **10** sollte *in situ* die enantiomerenreine  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** via Sulfoxid-Magnesium-Austausch erzeugt werden. Analog dem racemischen Fall wird nun erwartet, daß in einer Carbenoid-Homologisierungs-Reaktion die Verbindung **11** bei Verwendung eines Überschusses an Ethylmagnesiumchlorid zur sekundären Grignard-Verbindung **17** reagiert (Schema 5).

Schema 5:



Das Hauptproblem bei dieser geplanten Reaktionssequenz stellt die mit der Carbenoid-Homologisierung konkurrierende Racemisierung der enantiomerenreinen  $\alpha$ -Chloralkyl-



magnesium-Verbindung **11** dar. Für hohe Enantiomerenüberschüsse bei der sekundären Grignard-Verbindung **17** darf keine Racemisierung der Verbindung **11** auftreten. Dies hat zur Folge, daß Reaktionsbedingungen gefunden werden müssen, unter denen die  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** konfiguratativ stabil ist, aber gleichzeitig die Carbenoid-Homologierungs-Reaktion abläuft.

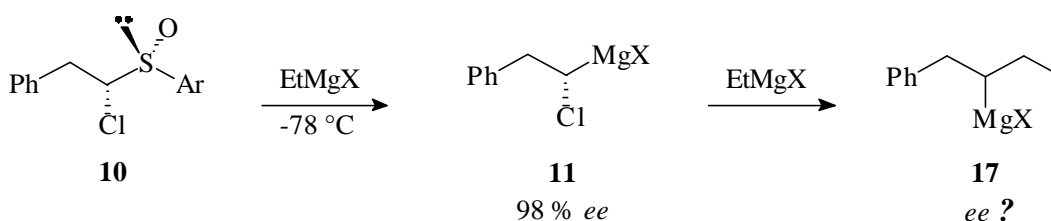
Der Zugang zur enantiomerenreinen Grignard-Verbindung **17** würde dann zum einen die Möglichkeit eröffnen, die Frage nach der konfigurativen Stabilität sekundärer Grignard-Verbindungen und dem Zeitgesetz der Racemisierung zu klären. Zum anderen könnte mit Hilfe der Grignard-Verbindung **17** der stereochemische Verlauf der Folgereaktionen von Grignard-Verbindungen untersucht und auf diese Weise Aussagen zum Mechanismus erhalten werden. Dies wäre sowohl für Reaktionen mit verschiedenen Elektrophilen als auch für Transmetallierungen interessant. Gleichzeitig ließe sich im Rahmen einer solchen Untersuchung das Synthesepotential von enantiomerenreinen Grignard-Reagenzien am Beispiel der Verbindung **17** ausloten.

## 2. Asymmetrische Synthese einer enantiomerenreinen sekundären Grignard-Verbindung

### 2.1 Modellstudien ausgehend von racemischen Sulfoxid

Eine hoch enantioselektive Synthese der sekundären Grignard-Verbindung **17** durch die Reaktionssequenz Sulfoxid-Magnesium-Austausch / Carbenoid-Homologisierung (Schema 6) ist nur dann möglich, wenn die intermediär gebildete  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** unter den Reaktionsbedingungen konfiguratativ stabil ist.

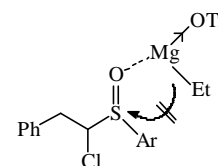
Schema 6:



Was ist über die konfigurative Stabilität der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** bekannt? Wie gezeigt werden konnte<sup>[6c]</sup>, ist die  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** bei  $-78^\circ\text{C}$  konfiguratativ stabil. Die Racemisierungsgeschwindigkeit oberhalb von ca.  $-60^\circ\text{C}$  ist von der Art der anwesenden Halogenid-Ionen abhängig, wobei ein  $\text{S}_{\text{N}}2$ -artiger Halogen-Austausch-Prozess vermutet wird. In Abwesenheit von Halogenid-Ionen reicht die konfigurative Stabilität bis  $-20^\circ\text{C}$ , der Zersetzungstemperatur solcher Reagenzien wie **11**.

Daraus ergibt sich, daß das halogenidfreie  $\text{Et}_2\text{Mg}$  das ideale Reagenz für die geplante Umsetzung mit dem Sulfoxid **10** sein sollte. Allerdings verläuft die Homologisierungsreaktion mit diesem Reagenz auch bei höheren Temperaturen sehr langsam<sup>[8]</sup>. Aus diesem Grund kam die Verwendung dieses Reagenzes nicht in Frage. Als Alternative wäre der Einsatz von  $\text{EtMgOTf}$ <sup>[9]</sup> günstig, da in diesem Fall das sehr schwach nucleophile  $\text{OTf}$ -Anion eine relativ hohe konfigurative Stabilität der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** gewährleisten sollte. Eigene Untersuchungen an racemischen Sulfoxid **10** zeigten aber, daß mit diesem Reagenz kein Sulfoxid-Magnesium-Austausch stattfindet<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Folgender Grund wird vermutet: Durch die stärker als das Chlor-Atom elektronenziehende  $\text{OTf}$ -Gruppe ist das Magnesium-Atom hier eine stärkere Lewis-Säure. Als Folge ist der Ethyl-Rest so stark an das Magnesium-Atom gebunden, daß keine Übertragung dieser Gruppe auf das Schwefelatom stattfindet.  
 (Zum Vergleich: Gruppenelektro negativität von  $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ : 3.47<sup>[10a]</sup>, Elektro negativität von  $-\text{Cl}$ : 2.80<sup>[10b]</sup>. Ein Literaturwert für  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$  konnte nicht gefunden werden.)



Folglich sollte EtMgCl eingesetzt werden, da bei Verwendung dieses Reagenzes für den Sulfoxid-Magnesium-Austausch nur eine langsame Racemisierung der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** oberhalb von  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  beobachtet wurde<sup>[6c]a</sup>.

Die Frage war nun, ob eine vollständige Carbenoid-Homologisierung unterhalb von  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  möglich ist, um eine konkurrierende Racemisierung der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** vollständig auszuschließen. Zur Klärung dieser Frage sollte zunächst das leichter zugängliche racemische Sulfoxid **10**<sup>[6a]</sup> mit EtMgCl umgesetzt werden.

Für einen ersten orientierenden Versuch wurde das racemische Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv. EtMgCl in THF bei  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  umgesetzt und die Reaktionslösung auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt (Schema 7). Die Konzentration der Reaktionslösung wählte man möglichst hoch, da bei bimolekularen Prozessen in der Regel eine höhere Konzentration eine Reaktionsbeschleunigung bewirkt. Um die Bildung der sekundären Grignard-Verbindung **17** quantitativ zu verfolgen, wurden nach den in Tabelle 1 angegebenen Zeitspannen Proben entnommen und das Verhältnis der Verbindungen **18** und **19** gaschromatographisch bestimmt (Tabelle 1). Die Reaktion wurde schließlich durch Zugeben von D<sub>1</sub>-Methanol beendet und die Produkte zusätzlich <sup>1</sup>H- und <sup>2</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Schema 7:

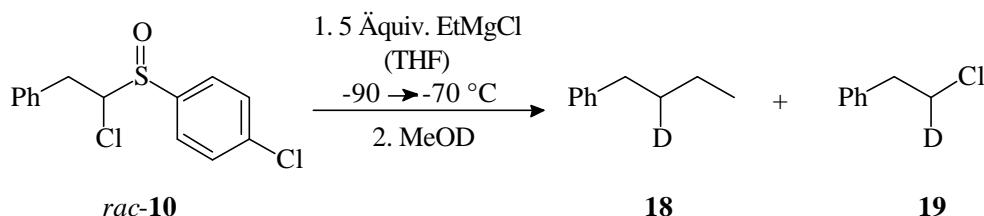


Tabelle 1:

Nr.	Temperatur	Abgelaufene Zeit	Verhältnis laut GC <b>18 : 19</b>
	$-90\text{ }^{\circ}\text{C}$	Beginn	-
1	$-70\text{ }^{\circ}\text{C}$	2.5 h	49 : 51
2	$-70\text{ }^{\circ}\text{C}$	12.5 h	70 : 30

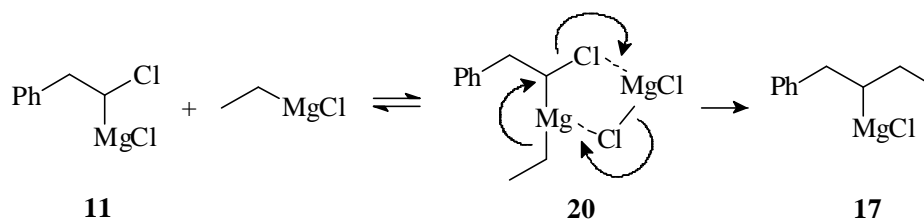
Es zeigte sich, daß die Substitution des Chlor-Atoms nach Auftauen von  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 30 min und weiteren 12 h bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  noch nicht vollständig war (Eintrag Nr. 2). Es konnte lediglich ein Umsatz von 70 % festgestellt werden.

<sup>a</sup> Bei Verwendung von Isopropylmagnesiumchlorid wird die Carbenoid-Homologisierung durch die konkurrierende Bildung eines umgelagerten Grignard-Reagenzes kompliziert<sup>[11]</sup>.

Dieses Ergebnis war insofern unerwartet, da ausgehend von der racemischen 1-Chlor-1-iod-Verbindung **15** (Schema 4) bei gleicher Konzentration (0.25 M) unter Einsatz von 4 Äquiv. EtMgCl bereits nach Auftauen von  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 2.5 h ein vollständiger Umsatz zur sekundären Grignard-Verbindung **17** festgestellt wurde<sup>[8]</sup>. Nach der gleichen Zeit erhielt man ausgehend vom Sulfoxid **10** nur 49 % der sekundären Grignard-Verbindung **17** (Tabelle 1, Eintrag Nr. 1).

Zur Klärung dieser Diskrepanz ist eine Betrachtung des postulierten Mechanismus der Carbenoid-Homologisierungs-Reaktion hilfreich<sup>[7]</sup> (Schema 8):

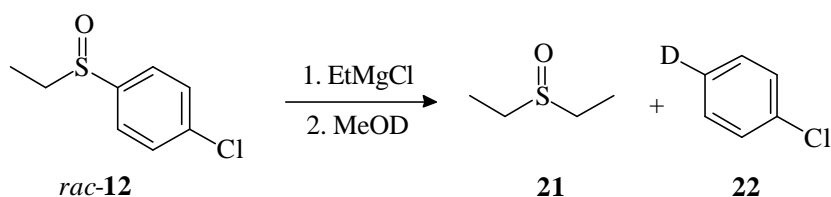
Schema 8:



Die Bildung des sekundären Grignard-Reagenzes **17** wird über ein Dialkylmagnesium-Intermediat **20** erklärt, welches sich im Schlenk-Gleichgewicht mit der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** und dem Ethylmagnesiumchlorid befindet. Es lässt sich vermuten<sup>[8]</sup>, daß das Magnesiumchlorid als Lewis-Säure die Chlor-Substitution erleichtert. Bei der Erzeugung der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** aus dem Sulfoxid **10** befindet sich in Lösung ein als Koprodukt entstandenes Sulfoxid, welches als Donor-Ligand am Magnesiumchlorid koordinieren kann. Die Substitution des Chlor-Atoms wird dann dadurch verlangsamt, daß die unterstützende Lewis-Säure nicht (in vollem Ausmaß) zur Verfügung steht. Der Einfluß von Lewis-Säuren wie Zinkchlorid auf die Substitutionsgeschwindigkeit des Chlor-Atoms von  $\alpha$ -Chloralkylboronaten ist bekannt<sup>[12]</sup>. Da die Zugabe einer zusätzlichen Lewis-Säure bei Erzeugung der sekundären Grignard-Verbindung **17** aus dem Sulfoxid **10** mit großer Wahrscheinlichkeit auch die  $\text{S}_{\text{N}}2$ -artige Racemisierung der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** begünstigt, wurde auf diese Möglichkeit zur Reaktionsbeschleunigung zunächst verzichtet.

Nach Beendigung der Reaktion mit MeOD und  $^1\text{H}$ - und  $^2\text{H}$ -NMR-spektroskopischer Analyse wurde neben den erwarteten Produkten **18** und **19** zusätzlich der deuterierte Aromat **22**, aber kein 4-Chlorphenylethylsulfoxid **12** gefunden. Es lässt sich vermuten, daß aus dem zunächst als Koprodukt gebildetem Sulfoxid **12** analog der literaturbekannten Reaktion von Arylmethylsulfoxiden<sup>[13]</sup> mit weiterem Ethylmagnesiumchlorid in einem zweiten Sulfoxid-Magnesium-Austausch Diethylsulfoxid **21** und 4-Chlorphenyl-magnesiumchlorid entsteht (Schema 9).

Schema 9:



Das gefundene Verhältnis der Verbindungen **18**, **19** und **22** von 35 : 15 : 50 laut <sup>2</sup>H-NMR-Analyse unterstützt diese Erklärung<sup>a</sup>.

Zur Beschleunigung der Homologisierungs-Reaktion der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** sollten nun zwei unterschiedliche Ansatzpunkte verfolgt werden:

1. Erhöhung der Temperatur und
2. Erhöhung der Äquivalente an Ethylmagnesiumchlorid.

Zunächst sollte der Einfluß einer Temperaturerhöhung untersucht werden. Dazu wurde der erste Versuch analog wiederholt mit dem Unterschied, daß die Reaktion bei -78 °C begonnen und die Reaktionslösung langsam in 1.5 h auf -30 °C erwärmt wurde (Schema 10). Die durch GC-Analyse bestimmten Verhältnisse der Abfangprodukte der sekundären Grignard-Verbindung und der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **18** und **19** sind in Tabelle 2 angegeben.

Schema 10:

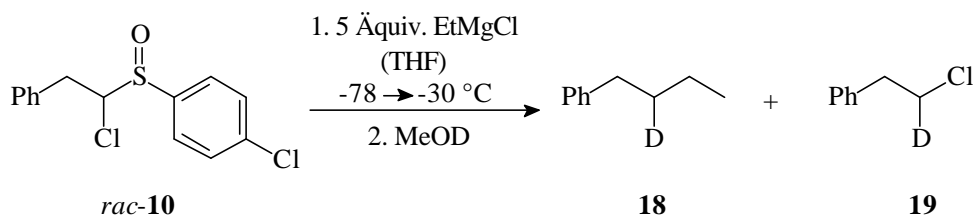


Tabelle 2:

Nr.	Temperatur	Abgelaufene Zeit	Verhältnis laut GC <b>18 : 19</b>
	-78 °C	Beginn	-
1	-50 °C	1.0 h	75 : 25
2	-30 °C	1.5 h	97 : 3

<sup>a</sup> Das Diethylsulfoxid **21** wurde vermutlich aufgrund der guten Wasserlöslichkeit mit der wäßrigen Phase abgetrennt, denn es ließ sich <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch nicht im Rohprodukt nachweisen.

Nach Auftauen auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  konnte tatsächlich ein vollständiger Umsatz der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** zur sekundären Grignard-Verbindung **17** beobachtet werden (Eintrag Nr. 2). Allerdings zeigte sich, daß bei Erreichen von  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  nach 1 h noch 25 % der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** vorhanden waren, die im enantiomerenreinen Fall bei dieser Temperatur nicht mehr konfiguratativ stabil ist<sup>[6c]</sup>. Es bleibt also zu klären, ob die unter diesen Reaktionsbedingungen einsetzende Racemisierung der Verbindung **11** eine deutliche Verminderung des Enantiomerenüberschusses der sekundären Grignard-Verbindung **17** zur Folge hat. Dies soll anhand des diastereo- und enantiomerenreinen Sulfoxids **10** im nächsten Kapitel überprüft werden.

Zur Untersuchung, ob eine Beschleunigung der Homologisierungs-Reaktion durch eine Erhöhung der Äquivalente an EtMgCl erreicht werden kann, wurde der erste Versuch mit 10 Äquiv. EtMgCl (Verdopplung der Äquiv. EtMgCl bzgl. des ersten Versuchs) wiederholt. Der Versuch wurde auch in diesem Fall bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  begonnen und nach Auftauen auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 30 min noch 2.0 h bei dieser Temperatur gerührt (Schema 11). Tabelle 3 zeigt die ermittelten Verhältnisse der Verbindungen **18** und **19** nach 1.5 h und 2.5 h.

Schema 11:

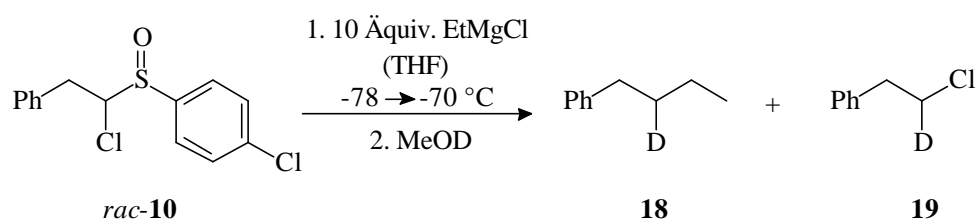


Tabelle 3:

Nr.	Temperatur	Abgelaufene Zeit	Verhältnis laut GC <b>18 : 19</b>
	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	Beginn	-
1	$-70\text{ }^{\circ}\text{C}$	1.5 h	91 : 9
2	$-70\text{ }^{\circ}\text{C}$	2.5 h	98 : 2

Obwohl die Umsetzung zur sekundären Grignard-Verbindung **17** nach 1.5 h noch nicht ganz vollständig war (Eintrag Nr. 1), erhielt man nach 2.5 h tatsächlich (fast) quantitativ Verbindung **17** (Eintrag Nr. 2). Nachteilig an diesen Reaktionsbedingungen ist, daß der große Überschuß an EtMgCl den Einsatz einer großen Menge an Abfangelektrophil erforderlich macht, so daß aus präparativer Sicht diese Bedingungen nicht optimal sind.

Zum Abschluß der Untersuchung, unter welchen Bedingungen die Reaktionssequenz Sulfoxid-Magnesium-Austausch / Carbenoid-Homologisierung quantitativ zur sekundären Grignard-Verbindung **17** führt, sollte das Lösungsmittel variiert werden. Denn möglicherweise ist die Reaktionsgeschwindigkeit in einem anderen Lösungsmittel größer als in THF. Als Lösungsmittel sollte Diethylether verwendet werden, da bekannt ist<sup>[14]</sup>, daß Sulfoxid-Magnesium-Austauschreaktionen in diesem Lösungsmittel ablaufen. Da das Sulfoxid **10** in reinem Diethylether nahezu unlöslich ist, wurde ein Diethylether / Toluol-Gemisch von 65 : 35 verwendet, in dem das Sulfoxid **10** löslich ist. Konkret wurde zu einer Et<sub>2</sub>O-Lösung von EtMgCl (5 Äquiv.) eine Toluol-Lösung des Sulfoxids **10** gegeben und die entstandene Reaktionslösung (Et<sub>2</sub>O : Toluol = 65 : 35) analog wie im Fall von THF in 1.5 h auf -30 °C erwärmt (Schema 12). In Tabelle 4 sind die ermittelten Verhältnisse von **18** und **19** nach Erreichen von -50 °C und -30 °C angegeben.

Schema 12:

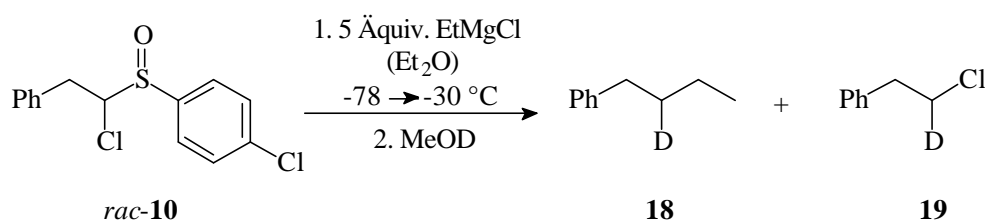


Tabelle 4:

Nr.	Temperatur	Abgelaufene Zeit	Verhältnis laut GC <b>18 : 19</b>
	-78 °C	Beginn	-
1	-50 °C	1.0 h	63 : 37
2	-30 °C	1.5 h	93 : 7

Nach Auftauen von -78 °C auf -30 °C konnte analog dem Versuch in THF eine nahezu vollständige Bildung der sekundären Grignard-Verbindung **17** beobachtet werden (Eintrag Nr. 2). Die Reaktionsgeschwindigkeit ist jedoch langsamer als in THF, wie ein Umsatz von 63 % bei Erreichen von -50 °C nach 1.0 h zeigt (Eintrag Nr. 1, in THF: 75 % von **18**). In diesem Lösungsmittelgemisch ist allerdings bisher nichts über die konfigurate Stabilität der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** bekannt. Daher muß ein entsprechendes Experiment mit dem diastereo- und enantiomerenreinen Sulfoxid **10** klären, inwieweit eine Racemisierung der Verbindung **11** in diesem Lösungsmittelgemisch den Enantiomerenüberschuß der sekundären Grignard-Verbindung **17** vermindert.

Fassen wir die Ergebnisse der Modellstudien mit dem racemischen Sulfoxid **10** zusammen:

- Es zeigte sich, daß die Carbenoid-Homologisierung der durch Sulfoxid-Magnesium-Austausch intermediär gebildeten  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** bei Temperaturen unterhalb von  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , bei welchen die Verbindung **11** konfiguratativ stabil ist, nur sehr langsam abläuft.
- Durch Einsatz eines großen Überschusses an EtMgCl (10 Äquiv.) konnte jedoch durch Auftauen der Reaktionslösung von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  und nach 2 h bei dieser Temperatur ein vollständiger Umsatz zur sekundären Grignard-Verbindung **17** erreicht werden.
- Bei Einsatz von nur 5 Äquiv. EtMgCl ist ein Auftauen der Reaktionslösung von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  sowohl bei Reaktion in THF als auch in einem Et<sub>2</sub>O/Toluol-Gemisch (65 : 35) für einen quantitativen Umsatz zur Grignard-Verbindung **17** notwendig. In diesem Fall stellt sich die Frage, ob die oberhalb von  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam beginnende Racemisierung der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** den Enantiomerenüberschuß der Grignard-Verbindung **17** gravierend vermindert.

Im nächsten Kapitel soll nun anhand des diastereo- und enantiomerenreinen Sulfoxids **10** überprüft werden, ob diese Bedingungen tatsächlich für die Synthese einer hoch enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung geeignet sind.



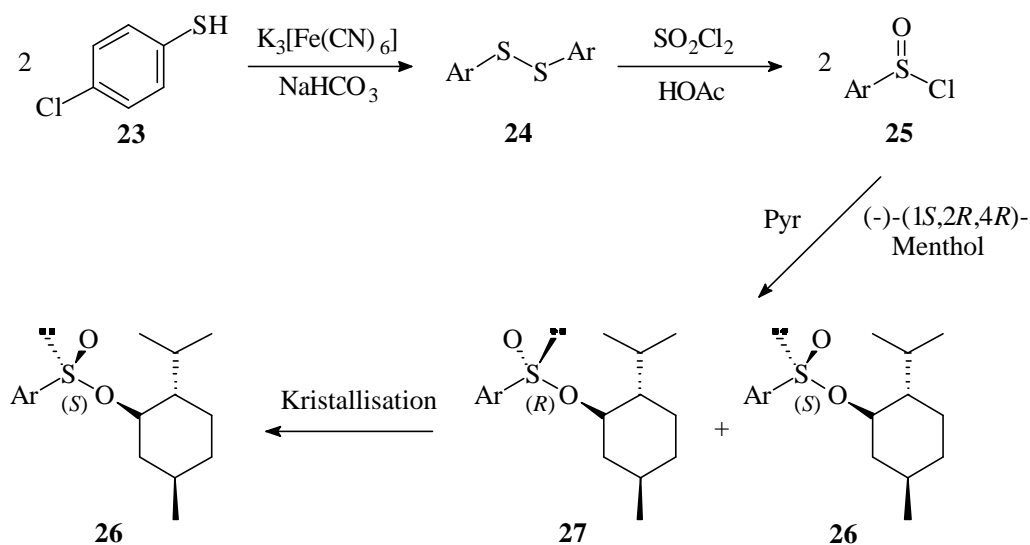
## 2.2 Versuche mit diastereo- und enantiomerenreinem Sulfoxid

Ist die Reaktionssequenz Sulfoxid-Magnesium-Austausch mit nachfolgender Carbenoid-Homologisierung zur asymmetrischen Synthese eines enantiomerenreinen Grignard-Reagenzes **17** geeignet? Anhand von Studien mit racemischen Sulfoxid **10** konnten Reaktionsbedingungen für diese Sequenz bei relativ tiefen Temperaturen zur Vermeidung einer konkurrierenden Racemisierung der intermediär gebildeten  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** gefunden werden. Die Verwendung von diastereo- und enantiomerenreinem Sulfoxid **10** sollte nun klären, ob diese Reaktionsbedingungen für die enantioselektive Synthese von sekundären Grignard-Reagenzien geeignet sind. Zunächst soll kurz auf die Synthese des verwendeten (-)-(R,R)-Sulfoxids **10** eingegangen werden.

### 2.2.1 Synthese von (R,R)-4-Chlorphenyl-1-chlor-2-phenylethylsulfoxid (**10**)

Das diastereo- und enantiomerenreine Sulfoxid **10** ließ sich, wie bereits aus der Literatur bekannt<sup>[6]</sup>, ausgehend von 4-Chlorthiophenol (**23**) in 5 Stufen herstellen (Schema 13 und 15).

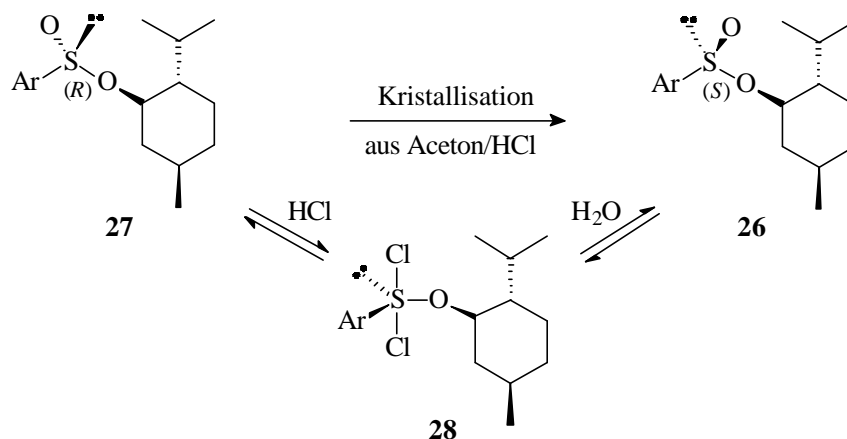
Schema 13:



Das durch oxidative Kupplung von 4-Chlorthiophenol (**23**) in einer Ausbeute von 96 % erhaltene Disulfid **24** lieferte mit Sulfurylchlorid und Eisessig quantitativ das Sulfinylchlorid **25** (Schema 13). Zur Racematspaltung wurde das Sulfinylchlorid **25** mit (-)-Menthol und Pyridin zu den beiden Diastereomeren **26** und **27** umgesetzt, wobei das Diastereomer **26** mit (*S*)-Konfiguration am Schwefelzentrum aus Aceton kristallisiert werden konnte. Nach Epimerisierung am Schwefelzentrum des Diastereomers **27** ((*R*)-Konfiguration am Schwefelzentrum) durch Zugabe von wässriger Salzsäurelösung zum Filtrat konnte nach

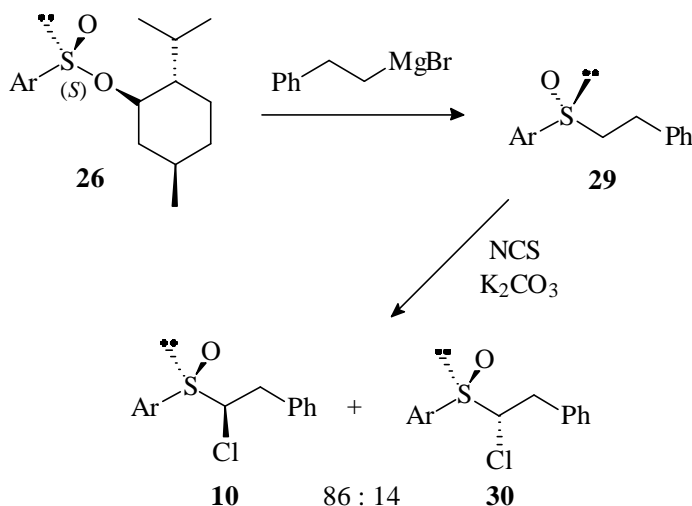
dreimaliger Kristallisation das Sulfinat **26** in einer Gesamtausbeute von 56 % erhalten werden. Die Epimerisierung verläuft vermutlich über das Intermediat **28**<sup>[15]</sup> (Schema 14).

Schema 14:



Das Sulfinat **26** wurde anschließend mit 2-Phenylethylmagnesiumbromid unter Inversion der Konfiguration am Schwefelzentrum zum (*R*)-2-Phenylethylsulfoxid **29** in einer Ausbeute von 81 % umgesetzt<sup>[6]</sup> (Schema 15). Die Chlorierung von **29** mit N-Chlorsuccinimid/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> lieferte ein 86 : 14-Gemisch der diastereomeren  $\alpha$ -Chlorsulfoxide **10** und **30**, die durch einfache Kristallisation aus Aceton getrennt werden konnten<sup>[6]</sup>.

Schema 15:



Die bei der Chlorierung erhaltenen Ausbeuten waren stark von der verwendeten Charge des N-Chlorsuccinimids abhängig, so daß zur Ausbeutesteigerung die in der Literatur<sup>[6]</sup> angegebene Reaktionszeit von 5 d auf 30 d verlängert wurde. Eine mögliche Epimerisierung während dieser verlängerten Reaktionszeit konnte nicht beobachtet werden. Das Diasteromerengemisch aus **10** und **30** konnte dann in einer reproduzierbaren Ausbeute von 70 % und nach zweimaliger Kristallisation das (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** in einer Ausbeute von 44 % mit 99 % *de* und 99 % *ee* laut HPLC-Analyse erhalten werden.

### 2.2.2 Synthese von (*S*)-1-Phenylbutyl-2-magnesiumchlorid und Abfangreaktion mit Phenylisothiocyanat

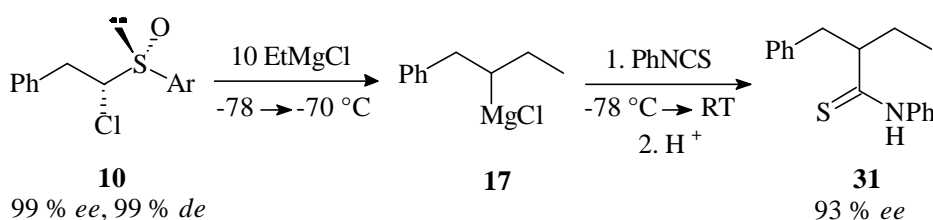
Nach Herstellung des diastereo- und enantiomerenreinen Sulfoxids **10** sollte nun überprüft werden, ob sich die Reaktionssequenz Sulfoxid-Magnesium-Austausch mit nachfolgender Carbenoid-Homologisierung zur asymmetrischen Synthese des Grignard-Reagenzes **17** eignet. Dabei sollte das entstehende sekundäre Grignard-Reagenz **17** mit einem Elektrophil abgefangen werden, daß folgende Bedingungen erfüllt:

1. Unkomplizierte Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Abfangproduktes,
2. Reaktion mit der sekundären Grignard-Verbindung **17** bei möglichst tiefen Temperaturen, da die konfigurative Stabilität von **17** (noch) nicht bekannt war<sup>a</sup>.

Phenylisothiocyanat ist z. B. ein geeignetes Elektrophil<sup>[8]</sup>. Hier bot sich zusätzlich die Möglichkeit, die absolute Konfiguration des Abfangproduktes durch Röntgenstrukturanalyse aufgrund der Anwesenheit des Schwefelatoms im Produkt **31** zu bestimmen<sup>[16]</sup>.

Zunächst sollte die sekundäre Grignard-Verbindung **17** unter Verwendung von 10 Äquiv. EtMgCl aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -70 °C in THF hergestellt werden (vgl. Kap 2.1). Nach Erzeugung von **17** unter diesen Bedingungen wurde dann als Abfangreagenz das Phenylisothiocyanat zugegeben und die Reaktionslösung auf RT erwärmt (Schema 16).

Schema 16:

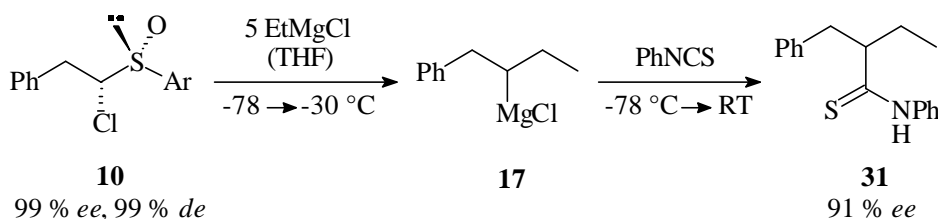


Das Thioamid **31** konnte nach wäßriger Aufarbeitung in einer Ausbeute von 56 %, und zwar mit einem Enantiomerenüberschuß von 93 % laut HPLC-Analyse erhalten werden. Dieses Ergebnis zeigt, daß die Reaktionssequenz Sulfoxid-Magnesium-Austausch mit anschließender Carbenoid-Homologisierung zur Herstellung hoch enantiomeren-angereicherter sekundärer Grignard-Verbindungen prinzipiell geeignet ist. Der geringfügige Verlust an Enantiomerenreinheit bzgl. des eingesetzten Sulfoxids **10** ist vermutlich auf eine geringe Racemisierung der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** als Konkurrenz zur Homologisierungs-Reaktion zurückzuführen.

<sup>a</sup> Notwendig ist auch ein rein polarer Reaktionsmechanismus für die Reaktion der Grignard-Verbindung **17** mit dem Elektrophil ohne die Beteiligung von Radikalen, was im folgenden Kapitel näher erläutert wird.

Welchen Enantiomerenüberschuß erhält man nun bei Verwendung von nur 5 Äquiv. EtMgCl und Erwärmen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C (vgl. Kap. 2.1)? Zur Klärung dieser Frage wurde die sekundäre Grignard-Verbindung **17** unter diesen Bedingungen in THF aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** erzeugt und mit Phenylisothiocyanat analog wie beim ersten Versuch abgefangen (Schema 17).

Schema 17:



In diesem Fall wurde das Thioamid **31** in einer Ausbeute von 55 % mit einem Enantiomerenüberschuß von 91 % laut HPLC-Analyse erhalten. Damit zeigt sich, daß die Racemisierung der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** zwar eine etwas größere Rolle als im Fall der Reaktion mit 10 Äquiv. EtMgCl spielt (93 % *ee*), aber der Enantiomerenüberschuß der sekundären Grignard-Verbindung **17** nicht gravierend vermindert wird.

Aus diesem Ergebnis ergibt sich die interessante Frage, wie stark sich die Racemisierung der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** bei Verwendung von nur 3 Äquiv. EtMgCl auswirkt<sup>a</sup>. Zur Klärung dieser Frage wurde die sekundäre Grignard-Verbindung **17** aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** mit 3 Äquiv. EtMgCl durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -20 °C in THF hergestellt und mit Phenylisothiocyanat abgefangen. Das Thioamid **31** konnte nur in einer Ausbeute von 44 %<sup>b</sup> und einem deutlich verminderten Enantiomerenüberschuß von 75 % erhalten werden. Es zeigt sich also, daß hier zu einem erheblichen Ausmaß die Racemisierung der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** eingetreten ist, so daß diese Reaktionsbedingungen für die Erzeugung der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit einer hohen Enantiomerenreinheit nicht geeignet sind.

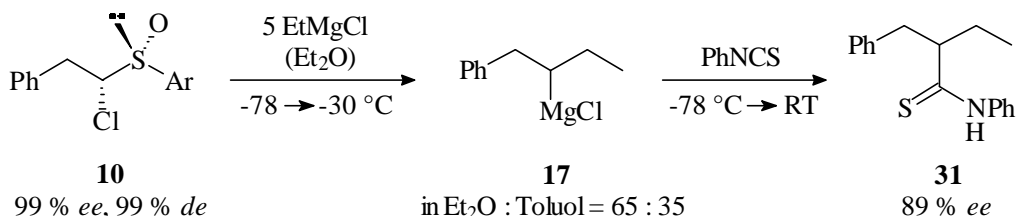
Zum Abschluß dieser Untersuchung sollte nun noch die Reaktion mit 5 Äquiv. EtMgCl in einem Et<sub>2</sub>O/Toluol-Gemisch von 65 : 35 durchgeführt werden (vgl. Kap. 2.1), wobei keine Daten für die konfigurative Stabilität der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** in diesem Lösungsmittelgemisch vorlagen. Dazu wurde analog wie in Kap. 2.1 die sekundäre Grignard-

<sup>a</sup> Bei der Reaktion des Sulfoxids **10** zum Grignard-Reagenz **17** werden mindestens 3 Äquiv. EtMgCl verbraucht, da das Sulfoxid-Koprodukt **12** weiter zu Diethylsulfoxid und 4-Chlorphenyl-MgCl umgesetzt wird (s. Kap. 2.1).

<sup>b</sup> Die im Vergleich zu den anderen Versuchen niedrigere Ausbeute an Thioamid **31** ist wahrscheinlich eine Folge des nicht quantitativen Umsatzes der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** zur sekundären Grignard-Verbindung **17**.

Verbindung **17** aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** (in Toluol gelöst) mit 5 Äquiv. EtMgCl (als Et<sub>2</sub>O-Lösung<sup>a</sup>) durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C erzeugt und mit Phenylisothiocyanat abgefangen (Schema 18).

Schema 18:



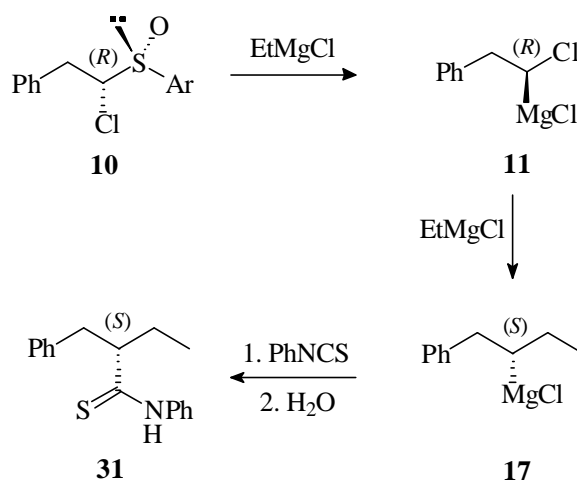
Das Thioamid **31** konnte anschließend in einer Ausbeute von 50 % und mit einem Enantiomerenüberschuß von 89 % *ee* laut HPLC-Analyse erhalten werden. Damit zeigt sich, daß bei Verwendung dieses Lösungsmittelgemisches ein etwa vergleichbarer Enantiomerenüberschuß der sekundären Grignard-Verbindung **17** wie in THF mit 5 Äquiv. EtMgCl (91 % *ee*) erhalten wird.

Nach erfolgreicher Synthese der hoch enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit anschließender Abfangreaktion zum Thioamid **31** stellte sich die Frage, welche Absolutkonfiguration das erhaltene Überschußenantiomer des Thioamids **31** besitzt. Aus dem Versuch, bei dem die sekundäre Grignard-Verbindung **17** mit 5 Äquiv. EtMgCl in THF erzeugt wurde, konnte eine geringe Menge an kristallinem Material mit 78 % *ee* gewonnen werden. Die absolute Konfiguration des Überschußenantiomers von **31** wurde durch Röntgenstrukturanalyse einerseits und HPLC-Analyse des vermessenen Kristalls andererseits bestimmt. Das Überschußenantiomer besitzt demnach (*S*)-Konfiguration. Für den stereochemischen Verlauf der Reaktionssequenz Sulfoxid-Magnesium-Austausch / Carbenoid-Homologisierung läßt sich daraus folgendes schließen: Da der Sulfoxid-Magnesium-Austausch unter Retention der Konfiguration am  $\alpha$ -heterosubstituierten Kohlenstoff-Atom verläuft<sup>[6]</sup>, muß die Homologisierungs-Reaktion unter Inversion der Konfiguration stattgefunden haben (Schema 19)<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Es resultiert ein Lösungsmittelgemisch mit Et<sub>2</sub>O : Toluol von 65 : 35.

<sup>b</sup> Dabei wird angenommen, daß die Abfangreaktion der Grignard-Verbindung **17** mit Phenylisothiocyanat unter Retention der Konfiguration stattgefunden hat. Diese rein empirische Annahme ist bisher nicht bewiesen.

Schema 19:



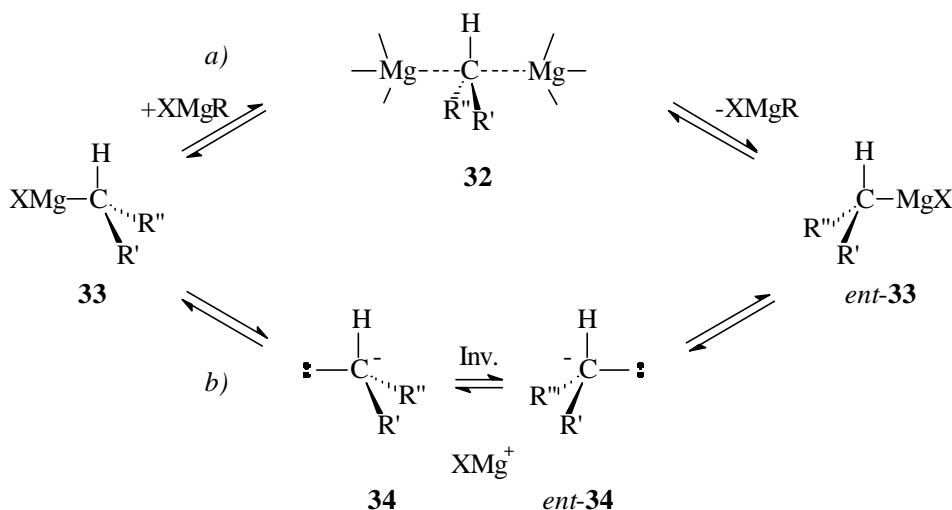
Diese Beobachtung stimmt mit dem postulierten Mechanismus der Carbenoid-Homologisierung (Schema 8) überein, da der Angriff des Ethyl-Restes von der dem Chlor-Atom entgegengesetzten Seite erfolgen sollte, was zu einer Inversion der Konfiguration führt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß es durch die Reaktionssequenz Sulfoxid-Magnesium-Austausch mit nachfolgender Carbenoid-Homologisierung möglich ist, das sekundäre Grignard-Reagenz **17** mit einem *ee* von  $> 90\%$  herzustellen.

### 2.3 Untersuchungen zur konfigurativen Stabilität

Mit dem sekundären Grignard-Reagenz **17** mit ca. 90 % *ee* in den Händen stellte sich nun die sowohl aus präparativer als auch aus mechanistischer Sicht interessante Frage nach der konfigurativen Stabilität von **17**. Obwohl die Geschwindigkeit der Inversion der Konfiguration bei primären Grignard-Reagentien bereits eingehend untersucht wurde<sup>[17]</sup>, gibt es bisher nur wenige Erkenntnisse zur Inversion bei sekundären Systemen. Für primäre Grignard-Reagentien wird dabei für die Inversion ein Zeitgesetz zweiter Ordnung gefunden und ein Mechanismus über verbrückte Alkyl-Gruppen diskutiert (Schema 20, Weg *a*, R' = H).

Schema 20:

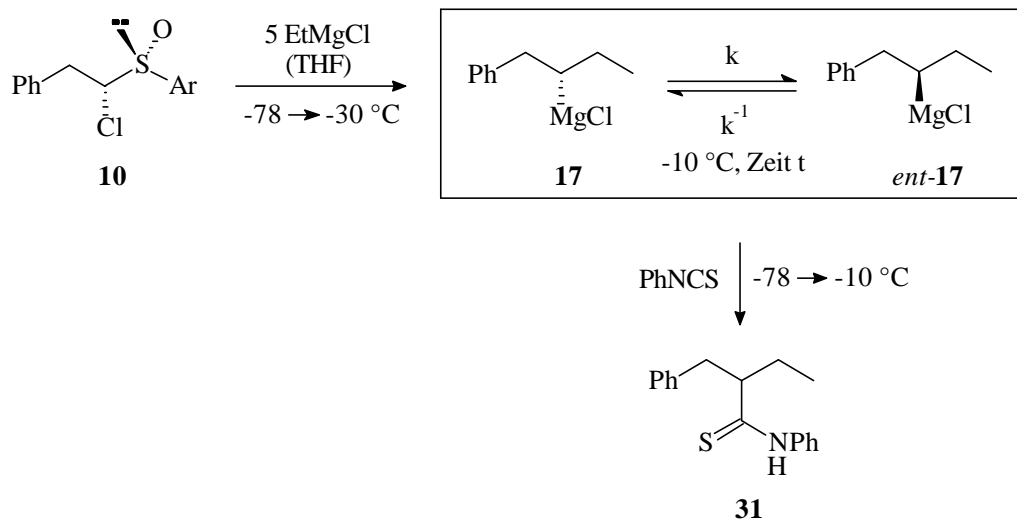


Da bei sekundären Grignard-Verbindungen weder eine Verbrückung über Alkylgruppen aufgrund sterischer Hinderung noch alternativ eine unimolekulare Dissoziation unter Bildung von Carbanionen (Schema 20, Weg *b*) günstig ist, wird eine höhere konfigurative Stabilität als bei primären Grignard-Verbindungen erwartet<sup>[17a]</sup>. Dies konnte bei der Untersuchung cyclischer sekundärer Grignard-Verbindungen bestätigt werden. So wurde für die Epimerisierung von *endo*-2-Norbornylmagnesiumbromid zur entsprechenden *exo*-Verbindung in Diethylether bei Raumtemperatur eine Halbwertszeit von etwa 5 h gefunden<sup>[5,18]</sup>.

Bei welcher Temperatur und nach welchem Geschwindigkeitsgesetz racemisiert die acyclische sekundäre Grignard-Verbindung **17**? Für einen ersten orientierenden Versuch zur konfigurativen Stabilität in THF wurde die sekundäre Grignard-Verbindung **17** aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv. EtMgCl durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C mit ca. 90 % *ee* erzeugt. Die Reaktionslösung ließ man anschließend weiter auf -10 °C auftauen und 60 min bei dieser Temperatur rühren, bevor man sie wieder auf -78 °C abkühlte und

Phenylisothiocyanat zugab (Schema 21,  $t = 60$  min). Das Thioamid **31** wurde bei diesem Versuch nur mit einem Enantiomerenüberschuß von 79 % erhalten. Bei  $-10$  °C scheint die Racemisierung bereits schnell genug zu sein, um eine Kinetik für die Racemisierung zu bestimmen.

Schema 21:



Dazu wurde wie folgt vorgegangen: Die sekundäre Grignard-Verbindung **17** wurde wie beim obigen Versuch in THF mit ca. 90 % *ee* erzeugt und die Reaktionslösung auf  $-10$  °C aufgetaut. Für den ersten Meßwert aus Tabelle 5 wurde die Lösung dann unmittelbar nach Erreichen dieser Temperatur wieder auf  $-78$  °C abgekühlt. Für die weiteren Meßwerte ließ man die Lösung eine bestimmte Zeitspanne  $t$  bei  $-10$  °C rühren, bevor man die Lösung auf  $-78$  °C abkühlte. Danach wurde die sekundäre Grignard-Verbindung **17** jeweils mit Phenylisothiocyanat unter Bildung des Thioamids **31** abgefangen und das Produkt HPLC-analytisch untersucht (Schema 21). Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse für die jeweils angegebenen Zeitspannen  $t$  bei  $-10$  °C sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Tabelle 5:

Nr.	Zeit $t$ bei $-10$ °C	<i>ee</i> Thioamid <b>31</b>
1	$\leq 1$ min	91 %
2	30 min	85 %
3	60 min	79 %
4	90 min	75 %
5	120 min	71 %
6	210 min	59 %
7	300 min	48 %



Wie ein Enantiomerenüberschuß von 91 % bei kurzzeitigem Erwärmen auf -10 °C zeigt, findet unter diesen Bedingungen keine Racemisierung statt (Eintrag Nr. 1, vgl. Kap. 2.2.2: Auftauen nur bis -30 °C: 91 % *ee*). Nach 30 min bei -10 °C wird dagegen bereits eine teilweise Racemisierung beobachtet, wie ein Enantiomerenüberschuß von nur noch 85 % zeigt (Eintrag Nr. 2).

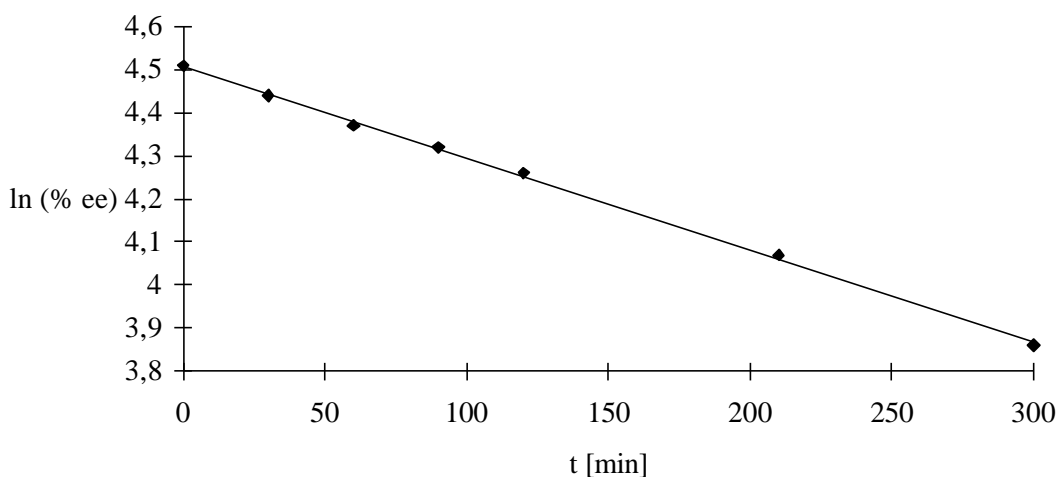
Die Reaktionsordnung<sup>a</sup>, die Geschwindigkeitskonstante  $k$  sowie die Halbwertszeit  $t_{1/2}$  der Racemisierung wurde wie folgt bestimmt: Betrachtet man die Abnahme des Enantiomerenüberschusses analog zu einer Konzentrationsabnahme eines Ausgangsstoffes A während einer Reaktion, muß für eine Kinetik 1. Ordnung das Geschwindigkeitsgesetz Gleichung 1 gelten. Nach Integration ergibt sich hieraus die Gleichung einer Geraden (Gleichung 2). Im Fall einer Kinetik 1. Ordnung müssen die Meßpunkte also bei Auftragen von  $\ln[c(A)]$  (in unserem Fall:  $\ln(\% ee)$ ) gegen die Zeit  $t$  auf einer Geraden liegen.

Gleichung 1: 
$$\frac{d[c(A)]}{dt} = -k \cdot c(A)$$

Gleichung 2: 
$$\ln[c(A)] = \ln[c_0(A)] - kt$$

Zur Überprüfung, ob eine Kinetik 1. Ordnung vorliegt, wurde daher  $\ln(\% ee)$  gegen die Zeit  $t$  aufgetragen (Abb. 1) und die Ausgleichsgeraden durch die Meßpunkte bestimmt. Wie ein Korrelationskoeffizient  $r$  von 0.999 (also nahe 1) zeigt, liegt mit hoher Genauigkeit ein linearer Zusammenhang zwischen  $\ln(\% ee)$  und der Zeit  $t$  vor. Damit ist die Voraussetzung für eine Kinetik 1. Ordnung erfüllt.

Abb. 1: Auftragung von  $\ln(\% ee)$  gegen die Zeit  $t$  bei -10 °C bei Reaktion in THF



<sup>a</sup> Genauer: Reaktionsordnung bzgl. der Verbindung **17**. Die Reaktionsordnung anderer an der Racemisierung beteiligter, in der Reaktionslösung vorhandener Verbindungen läßt sich mit dieser Methode nicht bestimmen!

Aus der Steigung der Ausgleichsgeraden läßt sich die Geschwindigkeitskonstante  $k$  und nach Gleichung 3 die Halbwertszeit  $t_{1/2}$  ermitteln.

Gleichung 3: 
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

Es ergibt sich für  $k$  und  $t_{1/2}$ :  $k = (3.45 \pm 0.05) \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ ,  
 $t_{1/2} = 334 \pm 5 \text{ min}$ .

Die Halbwertszeit der Racemisierung liegt also nach diesen Berechnungen in THF bei etwa 5.6 h. Das Ergebnis steht in Einklang mit dem erhaltenen Enantiomerenüberschuß von 48 % nach 5.0 h<sup>a</sup> (Tabelle 5, Nr. 7). Wie dieses Resultat zeigt, racemisiert die sekundäre Grignard-Verbindung **17** unerwartet schnell bereits bei -10 °C.<sup>b</sup>

Um zu einer mechanistischen Vorstellung über den Ablauf der Racemisierung zu gelangen, kann ein Wechsel des Lösungsmittels hilfreich sein. Zu diesem Zweck sollte die Racemisierung der sekundären Grignard-Verbindung **17** in einem Et<sub>2</sub>O/Toluol-Gemisch von 65 : 35 untersucht werden<sup>c</sup>. Analog zur Meßreihe in THF wurde daher eine entsprechende Versuchsreihe in diesem Lösungsmittelgemisch durchgeführt. Dabei wurde die sekundäre Grignard-Verbindung **17** jeweils aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** (in Toluol gelöst) mit 5 Äquiv. EtMgCl (in Et<sub>2</sub>O) durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C mit ca. 89 % *ee* erzeugt. Dann wurde analog wie im Fall von THF als Lösungsmittel verfahren. Die Zeitspannen  $t$  bei -10 °C sowie die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse des Thioamids **31** laut HPLC-Analyse sind in Tabelle 6 angegeben.

Tabelle 6:

Nr.	Zeit $t$ bei -10 °C	<i>ee</i> Thioamid <b>31</b>
1	≤1 min	83 %
2	30 min	50 %
3	60 min	27 %
4	90 min	14 %
5	120 min	10 %

In diesem Lösungsmittelgemisch findet im Unterschied zu THF bereits bei kurzzeitiger Erwärmung auf -10 °C eine merkliche Racemisierung statt, wie ein Enantiomerenüberschuß von

<sup>a</sup> Dabei ist zu berücksichtigen, daß man nicht von 100 % *ee*, sondern nur von einem maximalen Wert von 91 % *ee* ausgeht, d. h. bei  $t_{1/2}$  ist nur noch ein Enantiomerenüberschuß von 45 % vorhanden.

<sup>b</sup> Bei -70 °C scheint die sekundäre Grignard-Verbindung **17** jedoch konfiguratativ zu sein, wie ein Enantiomerenüberschuß von 91 % nach 5 d bei dieser Temperatur in THF zeigt. Auf diese Beobachtung wird später zurückgegriffen.

<sup>c</sup> In reinem Et<sub>2</sub>O ist das zur Herstellung von **17** benötigte Sulfoxid **10** unlöslich.

nur 83 % zeigt (Eintrag Nr. 1, vgl. Kap. 2.2.2: Auftauen nur bis  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ : 89 % *ee*). Ferner kann festgestellt werden, daß die Racemisierung bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  viel schneller als in THF abläuft. So wurde z. B. nach 30 min in THF noch ein *ee* von 85 % (Tab. 5, Nr. 2), in  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol jedoch nur ein *ee* von 50 % gefunden (Tab. 6, Nr. 2).

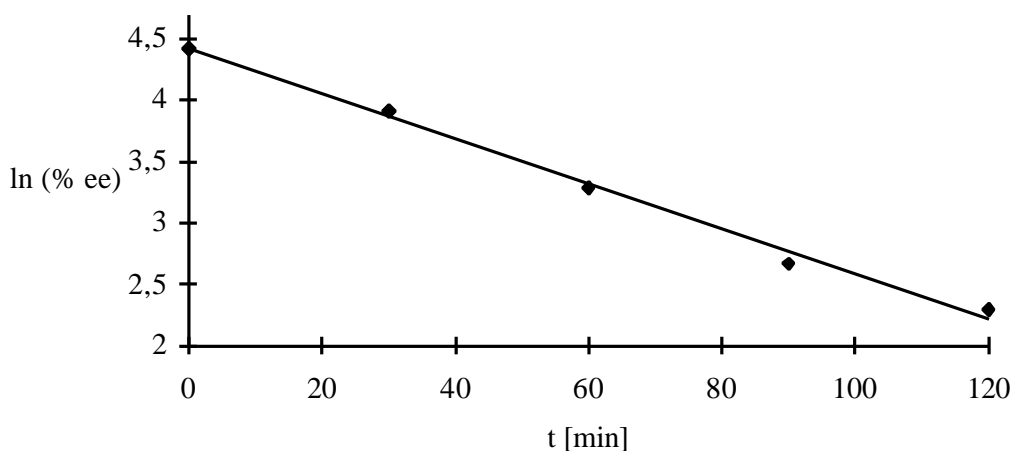
Zur Bestimmung der Reaktionsordnung wird entsprechend wie bei der Meßreihe in THF vorgegangen. Nach Auftragen von  $\ln(\% \text{ ee})$  gegen die Zeit  $t$  (Abb. 2) erhält man für die Ausgleichsgerade einen hohen Korrelationskoeffizienten  $r$  von 0.997. Dies bedeutet, daß bei Verwendung des  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol-Lösungsmittelgemisches ebenfalls eine Kinetik 1. Ordnung gefunden wird. Für die Geschwindigkeitskonstante  $k$  und die Halbwertszeit  $t_{1/2}$  ergibt sich folglich:

$$k = (3.03 \pm 0.13) \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1},$$

$$t_{1/2} = 38 \pm 2 \text{ min.}$$

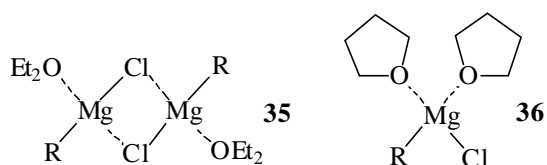
Die Halbwertszeit der Racemisierung liegt damit deutlich unter der, die für die Racemisierung in THF gefunden wurde (ca. 5 h). Wie der ermittelte Enantiomerenüberschuß von 50 % nach 30 min bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Tab. 6, Nr. 2) zeigt, scheint die berechnete Halbwertszeit ein vernünftiger Wert zu sein.

Abb. 2: Auftragung von  $\ln(\% \text{ ee})$  gegen die Zeit  $t$  bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  bei Reaktion in  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol



Eine gleiche Lösungsmittelabhängigkeit der Inversionsgeschwindigkeit wie hier beobachtet man auch bei primären Grignard-Reagenzien<sup>[17d]a</sup>. Aussagen über den vorliegenden Mechanismus bei sekundären Systemen läßt diese Analogie jedoch nur bedingt zu, da auch andere Inversionsprozesse als eine Alkylverbrückung eine ähnliche Lösungsmittelabhängigkeit aufweisen können.

<sup>a</sup> Dort wird folgende Erklärung diskutiert: In  $\text{Et}_2\text{O}$ , wo Grignard-Spezies in der Regel als halogen-verbrückte Dimere vorliegen (vgl. **35**), ist eine zur Inversion führende Alkyl-Verbrückung eher wahrscheinlich, als in dem stärker koordinierenden THF, wo hauptsächlich monomere Spezies (vgl. **36**) vorliegen.



Zum Abschluß dieser Untersuchung sollte noch die Frage geklärt werden, ob die Racemisierungsgeschwindigkeit durch die Anwesenheit von mehr EtMgCl-Molekülen in der Lösung beeinflusst wird.

Zu diesem Zweck führte man zwei Versuche durch, wobei die sekundäre Grignard-Verbindung **17** aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** mit 10 Äquiv. EtMgCl in THF durch Auftauen der Reaktionslösung auf -70 °C mit ca. 93 % *ee* hergestellt wurde. Die weitere Versuchsdurchführung war analog wie bei den Versuchen mit 5 Äquiv. EtMgCl, wobei als Zeitspannen bei -10 °C 120 min und 300 min gewählt wurden. Tabelle 7 zeigt die ermittelten Enantiomerenüberschüsse des Abfangproduktes **31** für die beiden Versuche.

Tabelle 7:

Nr.	Zeit t bei -10 °C	<i>ee</i> Thioamid <b>31</b>
1	120 min	65 %
2	300 min	31 %

Wie diese zwei Werte zeigen, ist die Racemisierungsgeschwindigkeit der sekundären Grignard-Verbindung **17** in Gegenwart von mehr EtMgCl in der Lösung deutlich höher: Nach 120 min wird bei Verwendung von 10 Äquiv. EtMgCl nur noch ein Enantiomerenüberschuß von 65 % gefunden (bei 5 Äquiv.: 71 % *ee* (Tab. 5)). Der nach t = 300 min bei -10 °C erhaltene Enantiomerenüberschuß von 31 % (bei 5 Äquiv.: 48 % *ee* (Tab. 5)) macht diese Tendenz besonders deutlich. Die Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit durch eine größere Menge an EtMgCl läßt vermuten, daß weitere Mg-Spezies an der Racemisierung von **17** beteiligt sind<sup>a</sup>. Dieses würde gegen eine unimolekulare Dissoziation (vgl. Schema 20) als Racemisierungsmechanismus sprechen.

Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen:

1. Die sekundäre Grignard-Verbindung **17** ist zwar bei -70 °C konfiguratativ stabil, racemisiert aber unerwartet schnell bereits bei -10 °C.
2. Sowohl in THF als auch in einem Et<sub>2</sub>O/Toluol-Gemisch wird ein Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung bezüglich der sekundären Grignard-Verbindung **17** gefunden.
3. Die Racemisierungsgeschwindigkeit ist in Et<sub>2</sub>O/Toluol etwa 11 mal größer als in THF.
4. Die Racemisierung wird durch eine größere Menge an EtMgCl in der Lösung beschleunigt.

Eine Reaktionsordnung von eins bzgl. der sekundären Grignard-Verbindung **17** sagt noch nichts über die Beteiligung anderer in der Lösung vorhandener (Mg)-Verbindungen<sup>b</sup> aus. Insofern sind

<sup>a</sup> Dieses Phänomen kann aber auch durch einen Wechsel des Racemisierungsmechanismus in Gegenwart von mehr EtMgCl erklärt werden.

<sup>b</sup> überschüssiges EtMgCl, 4-Cl-PhMgCl, MgCl<sub>2</sub>.

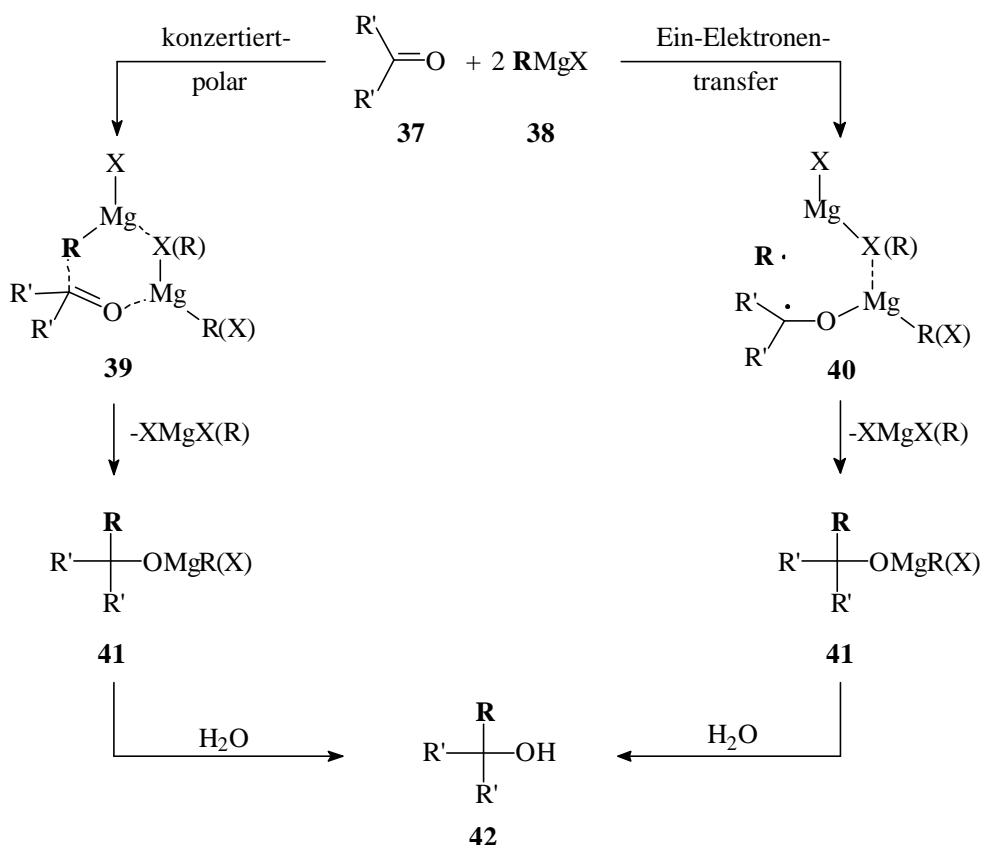
verlässliche Aussagen allein auf der Basis dieser Untersuchung über den Racemierungsmechanismus schwierig. Vermutlich sind die zusätzlich in der Lösung vorhandenen Verbindungen auch für die unerwartet schnelle Racemisierung von **17** verantwortlich. Für eine generelle Aussage über den Racemierungsmechanismus von sekundären Grignard-Verbindungen stellt sich aufgrund der Komplexität des Systems infolge der Herstellungsmethode von **17** überhaupt die Frage, inwieweit dieses System repräsentativ ist. Daher wurde zunächst auf weitere Untersuchungen diesbezüglich verzichtet.

### 3. Stereochemische Untersuchungen von Grignard-Folgereaktionen

#### 3.1. Vorbemerkungen

Obwohl eine Vielzahl von Abfangreaktionen von Grignard-Reagenzien bekannt sind<sup>[19]</sup> und diese Reaktionen häufig als polare Additionsreaktionen beschrieben werden, ist der mechanistische Ablauf solcher Folgereaktionen noch weitgehend ungeklärt<sup>[20]</sup>. So ist beispielsweise bei der Addition eines Grignard-Reagenzes an eine Carbonylverbindung lediglich die Beteiligung eines halogen- oder alkyl-verbrückten Grignard-Dimers bei der Bindungsbildung durch Kinetik-Studien abgesichert<sup>[21]</sup>. Daraus ergibt sich aber noch keine Aussage über die Art der Bindungsbildung zwischen Substrat und Grignard-Reagenz. Es werden zwei miteinander konkurrierende Reaktionswege diskutiert (Schema 22):

Schema 22:

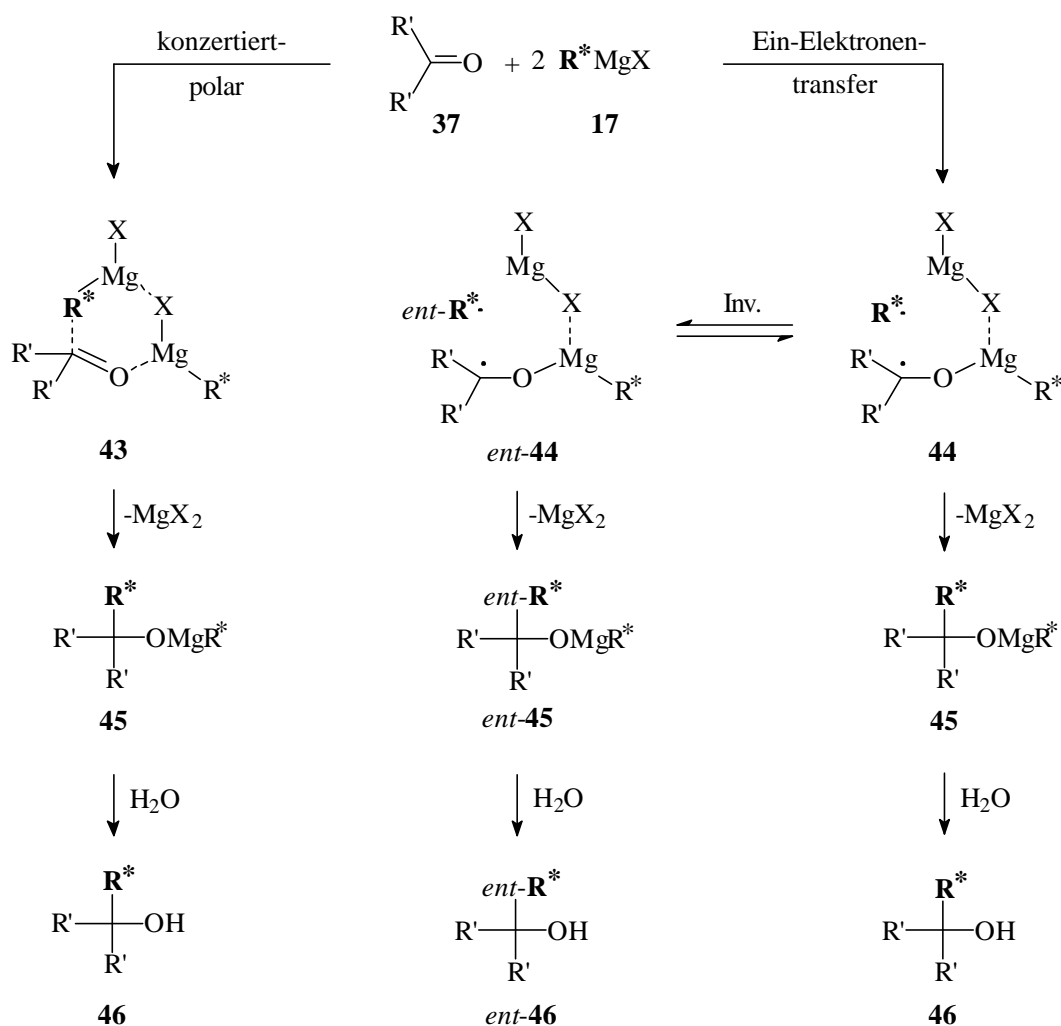


Zum einen wird ein einstufiger polarer Reaktionsablauf über einen sechsgliedrigen Übergangszustand wie **39** angenommen. Zum anderen kommt besonders bei Substraten mit niedrigem Reduktionspotential ein zweistufiger Reaktionsweg in Betracht<sup>[22,23]</sup>. Dabei wird für die Bindungsbildung ein initiiierender Ein-Elektronen-Transfer-Schritt (SET-Schritt) vom Grignard-Reagenz **38** auf die Carbonylverbindung **37** mit anschließender Rekombination der Radikale (oder des Radikalpaares **40**) diskutiert. Zur Zeit ist noch ungeklärt, zu welchem

Ausmaß solche initiiierenden SET-Schritte bei der Bindungsbildung beteiligt sind<sup>[22,24,25]</sup>. Erschwerend bei solchen Untersuchungen ist, daß beide Reaktionswege zum selben Produkt **42** führen. Die Beteiligung eines SET-Schrittes ist dann als gesichert zu betrachten, wenn es gelingt, die Existenz des radikalischen Intermediats (des Radikals  $R^\cdot$  oder des Radikalpaares **40**) nachzuweisen.

Der Zugang zur sekundären Grignard-Verbindung **17** mit einer Enantiomerenreinheit von  $> 90\%$  eröffnet nun die Möglichkeit, folgenden Ansatzpunkt zu verfolgen<sup>a</sup> (Schema 23):

Schema 23:



Erfolgt die Reaktion des enantiomerenreinen Grignard-Reagenzes **17** mit der Carbonylverbindung **37** auf einem rein polaren Reaktionsweg, wird ein enantiomerenreines Produkt **46** erwartet. Bei Bildung des Radikals  $R^\cdot$  infolge eines SET-Schrittes sollte eine schnelle Inversion, wie sie bei einfachen Alkyl-Radikalen anzunehmen ist<sup>b</sup>, zu einem Gleichgewicht mit dem Radikal  $ent-R^\cdot$  führen. In dem Fall, daß die Inversion schneller als die Rekombination ist,

<sup>a</sup> Andere Untersuchungen nutzen z. B. Isotopeneffekte oder lineare Freie Enthalpie-Beziehungen<sup>[26]</sup>.

<sup>b</sup> Die Inversionbarriere des *tert*-Butyl-Radikals wurde experimentell zu  $< 0.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  bestimmt<sup>[27]</sup>. Analog wie beim pyramidalen *tert*-Butyl-Radikal wird hier eine pyramidale Struktur des  $R^\cdot$ -Radikals angenommen.

sollte das Produkt **46** mit verminderter Enantiomerenreinheit oder bei ausschließlichem Reaktionsablauf über einen SET-Mechanismus als Racemat erhalten werden. So könnten anhand der Enantiomerenreinheit des Produktes **46** Rückschlüsse auf die Beteiligung der beiden Reaktionswege gezogen werden.

Solche Untersuchungen wurden zwar bereits mit dem Menthyl- und dem *endo*-2-Norbornyl-Grignard-Reagenz **5** und **6** durchgeführt<sup>[28,29]</sup>, es stellt sich hier jedoch die Frage, inwieweit die zusätzlichen Stereozentren im Molekülgerüst die Geometrie des Radikals R\*· beeinflussen<sup>a</sup>.

Im folgenden werden die Reaktionen zwischen dem sekundären Grignard-Reagenz **17** mit ca. 90 % *ee* und verschiedenen Kohlenstoff-, Sauerstoff-, Stickstoff- und Schwefel-Elektrophilen unter diesem Gesichtspunkt untersucht. Dabei war die begrenzte konfigurative Stabilität des sekundären Grignard-Reagenzes **17** oberhalb von ca. -30 °C zu berücksichtigen, so daß in der Regel Reaktionstemperaturen unterhalb von -30 °C verwendet werden.

---

<sup>a</sup> So konnte nur in einem einzigen Fall Epimerisierung beobachtet werden<sup>[30]</sup>.



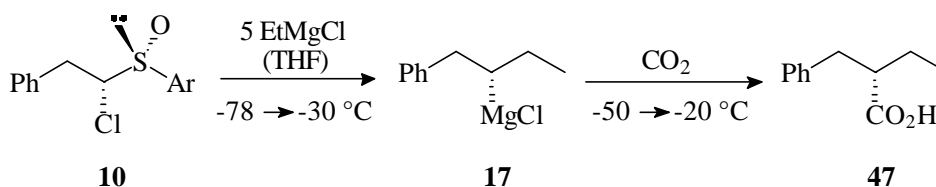
## 3.2 Reaktionen mit Kohlenstoff-Elektrophilen

### 3.2.1 Reaktionen mit Kohlendioxid und Phenylisocyanat

Der Zugang zur sekundären Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* ermöglicht die stereochemische Untersuchung von Abfangreaktionen mit verschiedenen Elektrophilen. In diesem Kapitel sollen mit Kohlendioxid und Phenylisocyanat zwei Elektrophile untersucht werden, bei denen ein vollständig polarer Reaktionsverlauf angenommen wird. Mit Hilfe dieser beiden Elektrophile ließe sich dann die Höhe des Enantiomerenüberschusses der sekundären Grignard-Verbindung **17**, die durch Sulfoxid-Mg-Austausch mit nachfolgender Carbenoid-Homologisierung hergestellt wurde, nochmals überprüfen.

Zunächst soll die Reaktion der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit Kohlendioxid betrachtet werden. Die Herstellung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** erfolgte aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** in THF mit 5 Äquiv. EtMgCl und Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C. Nach Abkühlen auf -50 °C wurde dann begonnen, Kohlendioxid-Gas in die Reaktionslösung einzuleiten, wobei die entstandene Suspension langsam auf -20 °C erwärmt wurde (Schema 24).

Schema 24:



Nach wäßriger Aufarbeitung wurde die Säure **47** in einer Ausbeute von 80 % mit einem Enantiomerenüberschuß von 92 % laut HPLC-Analyse erhalten. Dieses Ergebnis entspricht damit dem Resultat, welches mit Phenylisothiocyanat erhalten wurde (91 % *ee*, Kap. 2.2.2).

Welches Enantiomer der Säure **47** liegt im Überschuß vor? Der Vorzeichenvergleich des optischen Drehwertes mit dem Literaturwert für das (*R*)-Enantiomer von **47**<sup>[31]</sup> zeigt, daß das Überschußenantiomer (*S*)-Konfiguration besitzt. Dieses Ergebnis steht damit in Einklang zur Reaktion von **17** mit Phenylisothiocyanat, wo das Überschußenantiomer des Abfangproduktes ebenfalls (*S*)-Konfiguration besitzt (Kap. 2.2.2).

In Kap. 2.2.2 konnte bei Herstellung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit 10 Äquiv. EtMgCl ein höherer Enantiomerenüberschuß aufgrund geringerer Racemisierung auf der Stufe der α-Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** erhalten werden. Um das Synthesepotential der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** auszuloten, wurde

daher der Versuch mit Kohlendioxid unter diesen Bedingungen wiederholt<sup>a</sup>. Die Säure **47** konnte nun mit einem erwartungsgemäß höheren Überschuß von 94 % des (*S*)-Enantiomers laut HPLC-Analyse erhalten werden (mit 5 Äquiv.: 92 % *ee*) (Ausbeute: 78 %). Der Enantiomerenüberschuß ist damit im Rahmen der Meßgenauigkeit mit demjenigen identisch, der bei der Abfangreaktion mit Phenylisothiocyanat erhalten wurde (93 % *ee* bei Herstellung von **17** mit 10 Äquiv. EtMgCl, Kap. 2.2.2).

Wie die vergleichbar hohen Enantiomerenüberschüsse der Abfangprodukte zeigen, ist -wie erwartet- sowohl bei der Reaktion der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit Kohlendioxid als auch mit Phenylisothiocyanat von einem rein polaren Mechanismus auszugehen.

Welche Enantiomerenüberschüsse lassen sich mit Phenylisocyanat als Abfangreagenz erhalten? Die Grignard-Verbindung **17** wurde analog wie bei der Abfangreaktion mit CO<sub>2</sub> unter den beiden Reaktionsbedingungen mit 5 bzw. 10 Äquiv. EtMgCl hergestellt und anschließend bei -78 °C jeweils das Phenylisocyanat hinzugegeben (Schema 25). Nach Erwärmen der Reaktionslösungen auf RT und wäßriger Aufarbeitung erhielt man die in Tabelle 8 angegebenen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse laut HPLC-Analyse.

Schema 25:

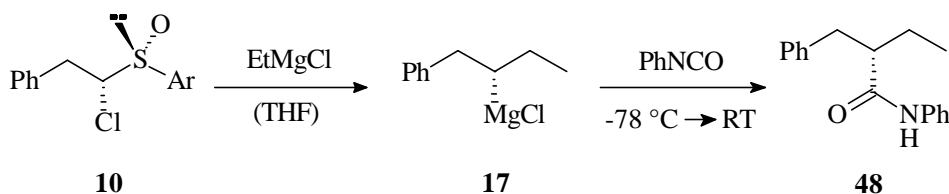


Tabelle 8:

Nr.	Äquiv. EtMgCl	Ausbeute an Amid <b>48</b>	<i>ee</i> von <b>48</b> laut HPLC-Analyse
1	5	58 %	89 %
2	10	60 %	91 %

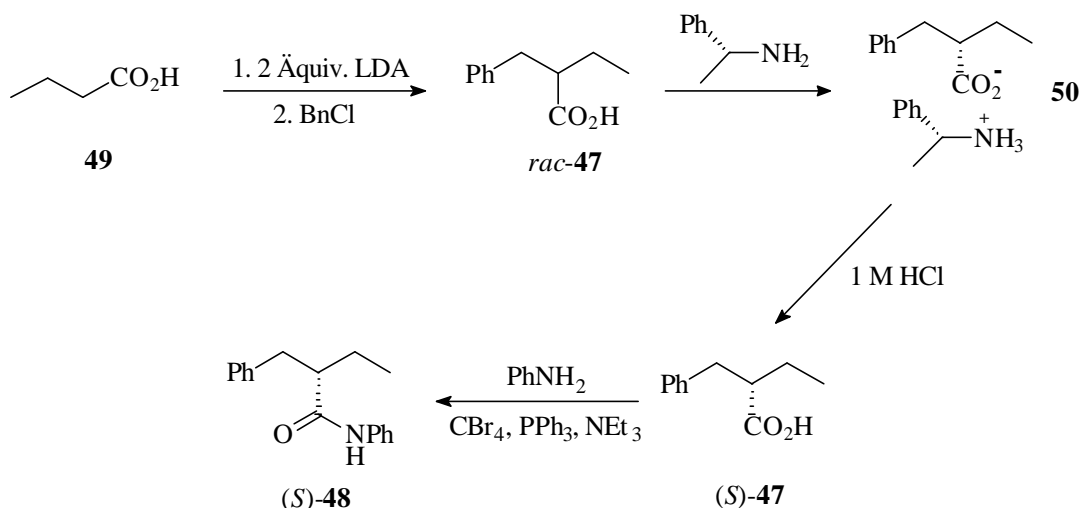
Die Enantiomerenüberschüsse von 89 % bzw. 91 % entsprechen im Rahmen der Meßgenauigkeit in etwa den Werten, die mit Phenylisothiocyanat erhalten wurden (91 % *ee* mit 5 Äquiv. EtMgCl; 93 % *ee* mit 10 Äquiv. EtMgCl; Kap. 2.2.2).

Zur Bestimmung der Absolutkonfiguration des Überschußenantiomers von **48** wurde eine authentische Probe mit bekannter Absolutkonfiguration hergestellt (Schema 26). Nach der literaturbekannten Racematspaltung<sup>[32]</sup> von 2-Benzylbutansäure **47** (zugänglich aus Butansäure

<sup>a</sup> Die enantiomeren-angereicherte Grignard-Verbindung **17** wurde dazu aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** mit 10 Äquiv. EtMgCl in THF durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -70 °C und 2 h bei dieser Temperatur hergestellt.

**49**) mit (*R*)-1-Phenylethylamin (98 % *ee*) konnte nach mehrfacher Kristallisation aus Ethanol das Salz **50** in einer Ausbeute von 25 % diastereomerenrein erhalten werden. Das (*S*)-Enantiomer der Säure **47** wurde mit 1 M wässriger Salzsäure freigesetzt (98 % *ee* laut HPLC-Analyse) und anschließend nach einer literaturbekannten Methode<sup>[33]</sup> zum (*S*)-Amid **48** (92 % *ee* laut HPLC-Analyse) in einer Ausbeute von 88 % umgesetzt.

Schema 26:



Der Vorzeichenvergleich der optischen Drehwerte und der Vergleich der HPLC-Retentionszeiten zeigen, daß das Überschußenantiomer von **48** nach der Umsetzung der Grignard-Verbindung **17** mit Phenylisocyanat erwartungsgemäß (*S*)-Konfiguration besitzt.

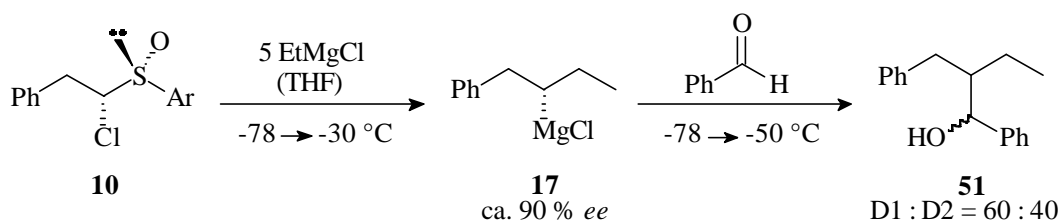
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei der Abfangreaktion der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** sowohl mit Kohlendioxid als auch mit Phenylisocyanat vergleichbar hohe Enantiomerenüberschüsse wie bei der Abfangreaktion mit Phenylisothiocyanat erhalten werden ( $91 \pm 2$  % *ee*). Die erzielten Ergebnisse bestätigen damit die allgemeine Annahme, daß diese drei Abfangreagenzien mit (sekundären) Grignard-Verbindungen ausschließlich nach einen polaren Mechanismus reagieren.

### 3.2.2 Reaktionen mit aromatischen Aldehyden und Benzophenon

Nachdem im letzten Kapitel Reaktionen der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** (ca. 90 % *ee*) mit Elektrophilen wie Kohlendioxid untersucht wurden, bei denen ein rein polarer Reaktionsverlauf im voraus zu erwarten war, sollte nun Benzaldehyd als Elektrophil eingesetzt werden. Bei Reaktionen dieses Elektrophils mit Grignard-Reagentien ist bisher nicht bekannt, ob und zu welchem Ausmaß ein SET-Mechanismus eine Rolle spielt.

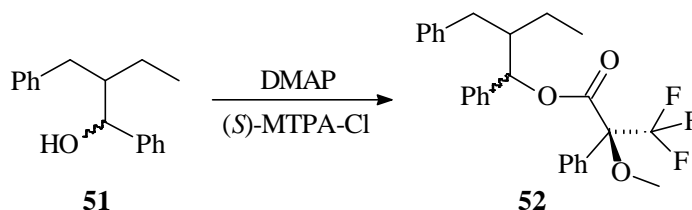
Für die Umsetzung mit Benzaldehyd wurde die Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv. EtMgCl in THF durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C hergestellt. Bei -78 °C wurde dann 1 Äquiv. des Aldehyds hinzugegeben und die Reaktionslösung auf -50 °C erwärmt (Schema 27).

Schema 27:



Der Alkohol **51** wurde anschließend in einer Ausbeute von 42 % als Diastereomerengemisch mit D1 : D2 von 60 : 40 laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse erhalten. Die beiden Enantiomerenpaare von D1 und D2 konnten jedoch nicht durch chirale analytische HPLC oder GC getrennt werden. Daher wurden die Enantiomerenüberschüsse indirekt nach quantitativer Umsetzung des Alkohols **51** zum Mosher-Ester **52** mit (+)-(*S*)-Mosher-säurechlorid (98 % *ee*) (Schema 28) <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt<sup>[34]</sup>.

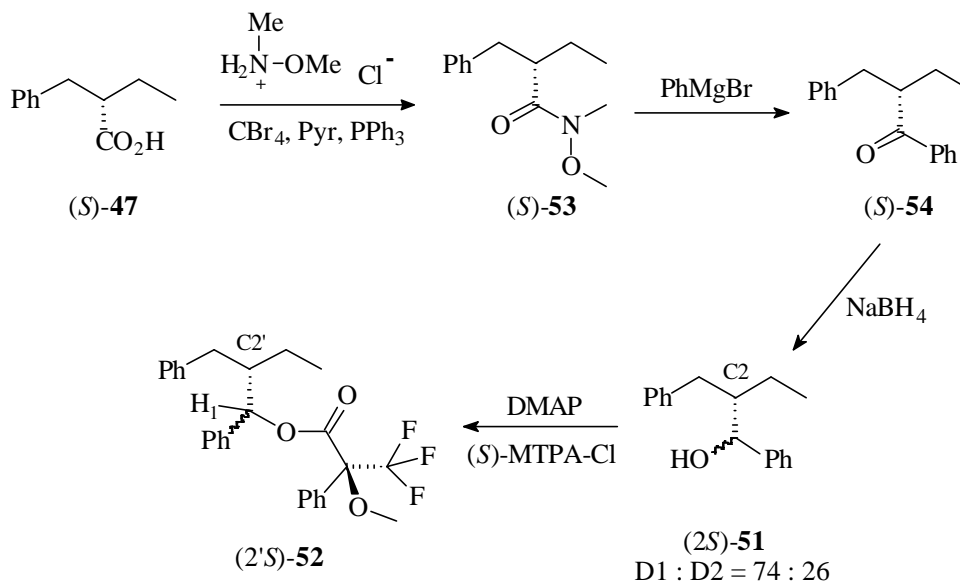
Schema 28:



Im Anhang ist angegeben, wie aus dem Verhältnis der vier erhaltenen Diastereomere des Mosher-Esters **52** die Enantiomerenüberschüsse von D1 und D2 ermittelt wurden. Für das Hauptdiastereomer D1 des Alkohols **51** konnte auf diese Weise ein Enantiomerenüberschuß von 88 % und für das Minderdiastereomer D2 ein Enantiomerenüberschuß von 84 % ermittelt werden. Damit sind die Enantiomerenüberschüsse zwar etwas kleiner als z. B. mit Kohlendioxid als Elektrophil (Kap. 3.2.1: 92 % *ee*), aber dennoch so hoch, daß eine starke Dominanz eines polaren Additionsmechanismus postuliert werden kann.

Welche Absolutkonfiguration besitzen die beiden Überschußenantimere? Zur Klärung dieser Frage sollte eine Probe mit bekannter Konfiguration am Kohlenstoff C2 des Alkohols **51** hergestellt werden<sup>a</sup> (Schema 29).

Schema 29:



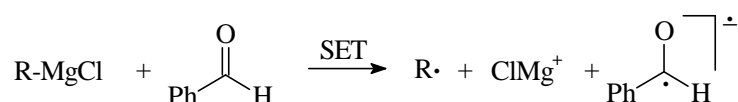
Zu diesem Zweck wurde die (*S*)-Säure **47** (Kap. 3.2.1, 98 % *ee* laut HPLC-Analyse) mit N,O-Dimethylhydroxylamin in Gegenwart von Kohlenstofftetrabromid und Triphenylphosphin<sup>[33]</sup> zum (*S*)-Weinreb-Amid **53** in einer Ausbeute von 80 % umgesetzt. Nach Reaktion von **53** mit Phenylmagnesiumbromid zum (*S*)-Keton **54** in einer Ausbeute von 88 % (90 % *ee* laut HPLC-Analyse) führte die Reduktion mit Natriumborhydrid in einer Ausbeute von 70 % zum (2*S*)-Alkohol **51** mit einem Diastereomerenverhältnis D1 : D2 von 74 : 26. Der Alkohol **51** wurde anschließend mit (+)-(*S*)-Mosher'säurechlorid (98 % *ee*) zum Mosher-Ester **52** umgesetzt, wobei die beiden Diastereomere mit (2'*S*)-Konfiguration im Überschuß vorlagen (D1: 89 % *ee*, D2: 85 % *ee* laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse).

Aus einem Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Daten der vier Mosher-Ester-Diastereomere **52** ergibt sich, daß die beiden Überschußenantimere von **51**-D1 und **51**-D2 bei der Reaktion der Grignard-Verbindung **17** mit Benzaldehyd jeweils (*S*)-Konfiguration am Kohlenstoff C2 besitzen. Dies bedeutet, daß die Reaktion mit Benzaldehyd unter Retention der Konfiguration der sekundären Alkyl-Gruppe stattgefunden hat.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Die bekannte Bestimmung der Absolutkonfiguration über <sup>1</sup>H-NMR-Analyse der Mosher-Ester-Diastereomere ist hier aufgrund des Phenyl-Gruppe an C1' unsicher<sup>[35]</sup>.

<sup>b</sup> Auf eine Bestimmung der absoluten Konfiguration an C1 des Alkohols **51** wurde verzichtet, da dieses Stereozentrum für diese Betrachtung keine Rolle spielt und die beiden Enantiomerenüberschüsse für die beiden Diastereomere nahezu identisch sind.

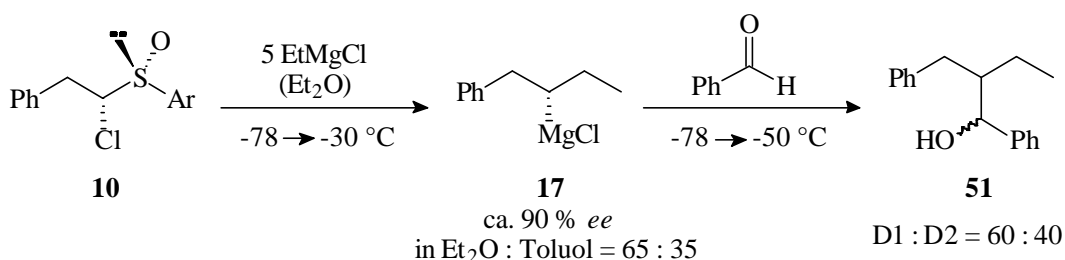
Die bei der Reaktion der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** (ca. 90 % *ee*) mit Benzaldehyd in THF erzielten erstaunlich hohen Enantiomerenüberschüsse von 88 % bzw. 84 % *ee* für die beiden Alkoholdiastereomere lassen den Schluß zu, daß hier ein SET-Mechanismus nur eine geringe Rolle spielt. Daraus ergibt sich die Frage, ob durch einen Lösungsmittelwechsel noch höhere Enantiomerenüberschüsse beim Abfangprodukt zu erreichen sind: Eine Abhängigkeit des Verhältnisses zwischen SET-Prozeß und polarem Mechanismus von der Polarität des Lösungsmittels wurde bereits in der Literatur postuliert<sup>[36]</sup>: In einem schwach koordinierenden Lösungsmittel wie Diethylether sollte das intermediär durch einen SET-Prozeß gebildete Radikal-Anion und ClMg-Kation schlechter stabilisiert werden als in dem stark solvatisierenden THF als Lösungsmittel.



Aus diesem Grund sollte in Diethylether ein polarer Mechanismus stärker favorisiert sein. Zur Untersuchung einer solchen Lösungsmittelabhängigkeit wäre die Durchführung der Reaktion der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit Benzaldehyd in dem weniger polaren Et<sub>2</sub>O interessant.

Da die Herstellung der sekundären Grignard-Verbindung **17** in reinem Diethylether aufgrund der Unlöslichkeit des Sulfoxids **10** problematisch ist, sollte ein Et<sub>2</sub>O/Toluol-Gemisch von 65 : 35 verwendet werden, um Löslichkeitsprobleme zu vermeiden (vgl. Kap. 2.1). Konkret wurde die Grignard-Verbindung **17** aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** (in Toluol gelöst) mit 5 Äquiv. EtMgCl (in Et<sub>2</sub>O) durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C mit ca. 90 % *ee* hergestellt (Kap. 2.2.2). Die weitere Versuchsdurchführung war analog zu dem Versuch in THF (Schema 30).

Schema 30:



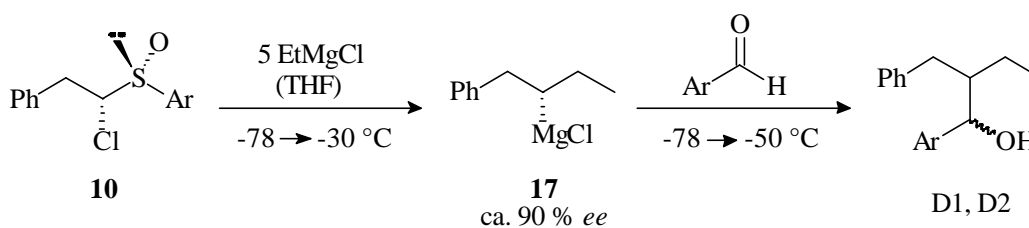
Der Alkohol **51** wurde in einer Ausbeute von 42 % als Diastereomerengemisch mit D1 : D2 von 60 : 40 laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse erhalten, wobei das Diastereomerenverhältnis mit dem der Reaktion in THF identisch ist. Nach Bildung des Mosher-Esters **52** mit (+)-(S)-Mosher-säurechlorid (98 % *ee*) wurden die Enantiomerenüberschüsse von D1 und D2 analog wie bei

der Reaktion in THF ermittelt. Für das Hauptdiastereomer D1 von **51** ließ sich nun ein Enantiomerenüberschuß von 87 % (in THF: 88 % *ee*) und für D2 von 79 % (in THF: 84 % *ee*) ermitteln<sup>a</sup>. Damit liegen die Enantiomerenüberschüsse etwas unter denen, die in THF gefunden wurden. Dies ist aber vermutlich nicht eine Folge einer höheren Beteiligung eines SET-Mechanismus, sondern möglicherweise auf Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse zurückzuführen.

Aus der Folgerung, daß bei der Reaktion des enantiomeren-angereicherten Grignard-Reagenzes **17** mit Benzaldehyd nur zu einem sehr geringen Ausmaß ein SET-Prozeß beteiligt ist, ergibt sich folgende Frage: Wie verändert sich der Anteil des SET-Prozesses, wenn die Elektronenakzeptoreigenschaft des aromatischen Aldehyds verändert wird? Im Fall eines elektronenreicheren Substrats sollte die Reaktion ausschließlich nach einem polaren Mechanismus ablaufen, während im Fall eines elektronenärmeren Substrats eine stärkere Beteiligung eines SET-Prozesses zu erwarten ist. Als Testsysteme für die Umsetzung mit dem enantiomeren-angereicherten Grignard-Reagenz **17** sollten daher zum einen der 4-Methoxybenzaldehyd als elektronenreicheres System und zum anderen Pentafluorbenzaldehyd als elektronenärmeres System eingesetzt werden. Außerdem sollte die Reaktion mit Benzaldehyd unter Lewis-Säure-Zusatz (z. B.  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ) wiederholt werden, da auch in diesem Fall die Elektronenakzeptorfähigkeit des Substrats im Vergleich zu unkomplexiertem Benzaldehyd erhöht ist.

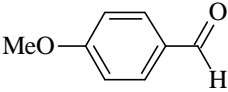
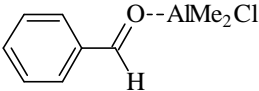
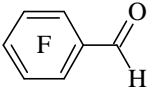
Alle drei Reaktionen wurden analog der Reaktion mit Benzaldehyd in THF durchgeführt. Die enantiomeren-angereicherte Grignard-Verbindung **17** wurde mit ca. 90 % *ee* jeweils aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv.  $\text{EtMgCl}$  in THF durch Auftauen der Reaktionslösung von  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  hergestellt (Schema 31). In Tabelle 9 sind die erhaltenen Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse der entsprechenden Alkohole sowie die durch  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse der entsprechenden Mosher-Ester ermittelten Enantiomerenüberschüsse zusammengefaßt.

Schema 31:



<sup>a</sup> Bei beiden Diastereomeren D1, D2 liegt das (2*S*)-Enantiomer im Überschuß vor, wie ein Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Daten der Mosher-Ester-Diastereomere **52** mit der Vergleichssubstanz mit (2'*S*)-Konfiguration ergab.

Tabelle 9:

Nr.	Carbonylverbindung	Ausbeute an Alkohol	D1 : D2 laut $^1\text{H-NMR}$	<i>ee</i> von D1 und D2
1		41 %	59 : 41	D1: 89 % D2: 84 %
2		44 %	67 : 33	D1: 85 % D2: 76 %
3		45 %	57 : 43	D1: 43 % D2: 47 %

Es zeigt sich, daß im Fall von 4-Methoxybenzaldehyd mit einem Enantiomerenüberschuß von 89 % für D1 bzw. 84 % für D2 nahezu die gleichen Werte wie für den unsubstituierten Benzaldehyd erhalten werden (D1: 88 % *ee*, D2: 84 % *ee*). Die Bildung des Hauptdiastereomers D1 des Alkohols erfolgt damit (nahezu) unter vollständigem Erhalt der Stereoinformation. Im Fall des Minderdiastereomers D2 wird ein geringfügig niedriger Enantiomerenüberschuß erhalten.

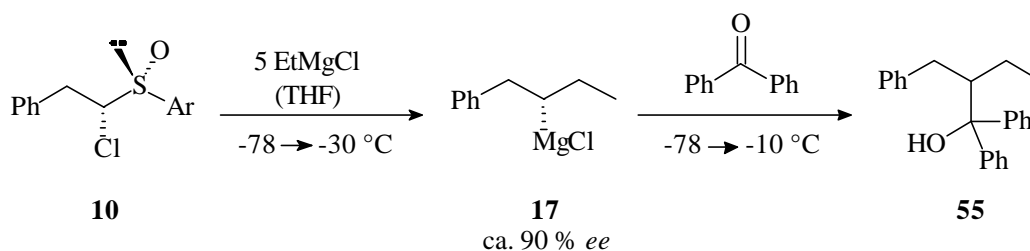
Bei Zusatz von Dimethylaluminiumchlorid zu Benzaldehyd findet man etwas geringere Enantiomerenüberschüsse als ohne Lewis-Säure-Zusatz, nämlich 85 % *ee* für D1 und 76 % *ee* für D2 (gegenüber 88 % *ee* für D1, 84 % *ee* für D2 bei unkomplexiertem Benzaldehyd). Ein weitaus stärkerer Effekt wird beim Pentafluorbenzaldehyd beobachtet, wo für D1 nur 43 % *ee* und für D2 47 % *ee* gefunden werden. Es läßt sich also feststellen, daß durch Einsatz von elektronenärmeren aromatischen Aldehyden mit stärkeren Elektronenakzeptoreigenschaften eine zunehmende Beteiligung des SET-Mechanismus stattfindet.

Aufgrund der gefundenen Tendenz, daß bei Zunahme der Elektronenakzeptoreigenschaft des Elektrophils eine stärkere Beteiligung eines SET-Prozesses bei der Reaktion mit dem Grignard-Reagenz **17** stattfindet, sollte die Reaktion der Grignard-Verbindung **17** mit Benzophenon interessant sein: Denn aufgrund seines um +0.20 V positiveren Reduktionspotentials als Benzaldehyd<sup>a</sup> sollte in diesem Fall eine stärkere Beteiligung des SET-Mechanismus zu erwarten sein. Für die Umsetzung mit Benzophenon wurde die enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** analog wie beim Benzaldehyd aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv. EtMgCl in THF hergestellt und bei -78 °C Benzophenon hinzugegeben (Schema 32).

<sup>a</sup> Benzophenon besitzt ein Reduktionspotential von -1.71 V<sup>[37]</sup>, Benzaldehyd eines von -1.91 V<sup>[37]</sup>.



Schema 32:



Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  und Beendigung der Reaktion bei Erreichen dieser Temperatur konnte anschließend der Alkohol **55** in einer Ausbeute von 85 % und mit einem Enantiomerenüberschuß von 12 % laut HPLC-Analyse erhalten werden. Es bestätigt sich also die Vermutung, daß bei der Reaktion der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit Benzophenon der radikalische Reaktionsverlauf stark dominiert. Erstaunlicherweise wird jedoch noch ein geringer Enantiomerenüberschuß gefunden.

Erhält man bei Verwendung des weniger polaren  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol-Lösungsmittelgemisch einen höheren Enantiomerenüberschuß als in THF? Zur Klärung dieser Frage wurde die Reaktion analog wiederholt, wobei die sekundäre Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* in einem  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol-Gemisch von 65 : 35 hergestellt wurde. Der Alkohol **55** wurde nun mit einem Enantiomerenüberschuß von 14 % erhalten. Der Enantiomerenüberschuß ist damit nicht wesentlich höher als bei der Reaktion in THF (12 % *ee*), d. h. daß in beiden Lösungsmitteln offenbar der SET-Mechanismus stark dominiert<sup>a</sup>.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß sowohl mit Benzaldehyd als auch mit 4-Methoxybenzaldehyd ein nahezu vollständig polarer Reaktionsverlauf bei der Reaktion mit der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** (ca. 90 % *ee*) angenommen werden muß (*ee* der Abfangprodukte  $\geq 84\%$ ).

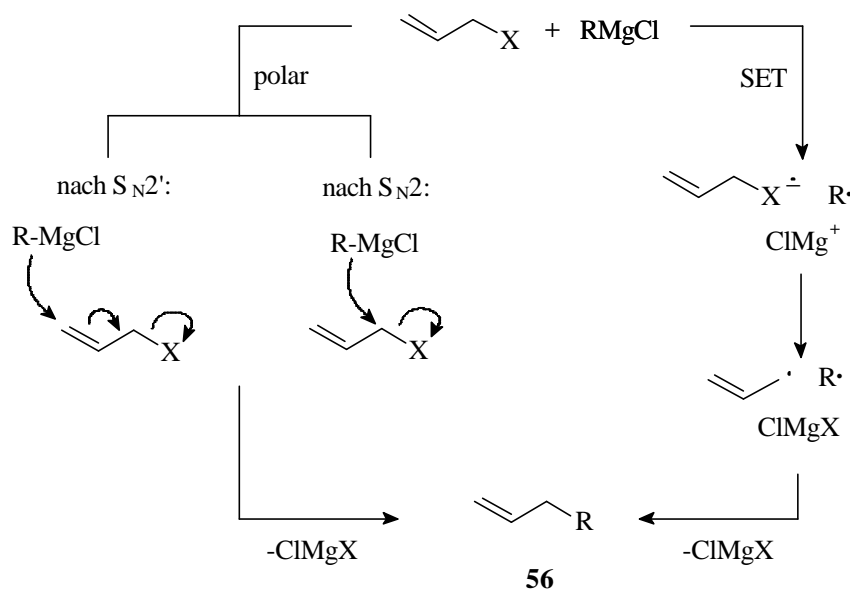
Bei Zusatz der Lewis-Säure  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  zu unsubstituiertem Benzaldehyd (*ee* des Produktes: ca. 80 %) und im Fall von Pentafluorbenzaldehyd (*ee* des Produktes: ca. 45 %) wird eine stärkere Beteiligung des SET-Mechanismus gefunden. Mit Benzophenon schließlich findet die Reaktion nahezu ausschließlich über einen SET-Mechanismus statt (*ee* des Produktes: 12 %).

<sup>a</sup> In diesem Zusammenhang wäre auch die Reaktion der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit anderen Ketonen wie Aceton, Acetophenon und Cyclohexanon interessant. Mit allen drei Verbindungen wurde jedoch nicht das Additionsprodukt, sondern 1-Phenylbutan erhalten. Wie sich aus Deuterierungsexperimenten ergab, findet hier eine Deprotonierung in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe durch die sekundäre Grignard-Verbindung **17** statt. Auch die Reaktion mit  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluoracetophenon führte aus bisher ungeklärten Gründen nicht zum erwünschten Additionsprodukt, sondern ebenfalls zu 1-Phenylbutan.

### 3.2.3 Reaktionen mit Allylhalogeniden

Bei der Reaktion von Grignard-Reagenzien mit Allylhalogeniden lassen sich entsprechend wie bei Carbonylverbindungen (Kap. 3.1) zwei mögliche Reaktionswege diskutieren (Schema 33):

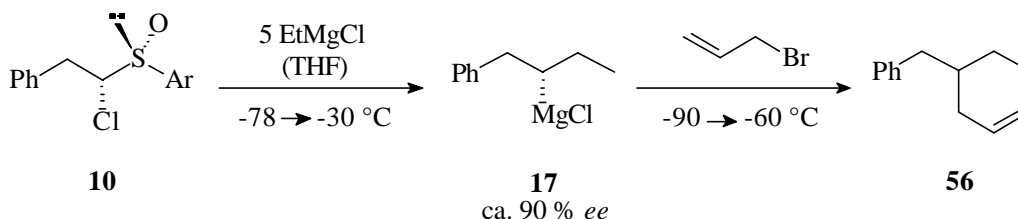
Schema 33:



Zum einen kann die Bildung des Produktes **56** auf einem polaren Reaktionsweg über einen  $\text{S}_{\text{N}}2$ - bzw.  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -typischen Übergangszustand erfolgen. Zum anderen kommt ein Ein-Elektronentransfer vom Grignard-Reagenz auf die Allylverbindung mit anschließender Kombination der beiden Radikale (oder des Radikalpaares) in Betracht. Der mechanistische Verlauf kann geklärt werden, wenn es gelingt, das Radikal  $\text{R}^\cdot$  (oder das Radikalpaar) nachzuweisen. Der Zugang zur sekundären Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* ermöglicht jetzt eine solche Untersuchung, da das bei einem SET-Mechanismus intermediär gebildete Alkyl-Radikal zu einem Verlust der Stereoinformation führen sollte, während bei dem polaren Reaktionsweg die Stereoinformation vollständig erhalten bleibt.

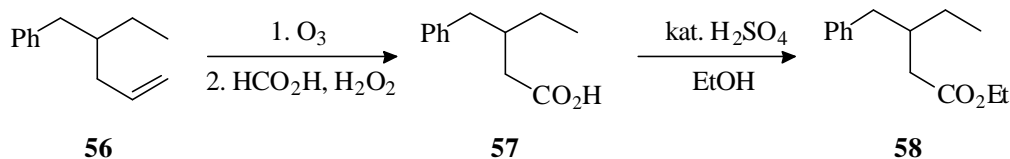
Für einen ersten orientierenden Versuch sollte zunächst die enantiomeren-angereicherte Grignard-Verbindung **17** mit Allylbromid umgesetzt werden. Dafür wurde die Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv.  $\text{EtMgCl}$  in THF durch Auftauen der Reaktionslösung von  $-78^\circ\text{C}$  auf  $-30^\circ\text{C}$  hergestellt. Anschließend wurde bei  $-90^\circ\text{C}$  das Allylbromid hinzugegeben und die Reaktionslösung auf  $-60^\circ\text{C}$  erwärmt (Schema 34).

Schema 34:



Das terminale Olefin **56** wurde zwar in einer Ausbeute von 92 % erhalten, aber weder durch chirale analytische HPLC noch GC ließen sich die beiden Enantiomere trennen. Der Enantiomerenüberschuß wurde daher nach Umsetzung des Olefins **56** zum Ester **58** bestimmt, bei welchem die beiden Enantiomere durch analytische HPLC getrennt werden konnten. Dazu wurde das nach Ozonolyse von **56** erhaltene Ozonid mit Ameisensäure und Wasserstoffperoxid zur Säure **57** umgesetzt, welche dann quantitativ in den Ethylester **58** umgewandelt wurde (Schema 35).

Schema 35:



Der Enantiomerenüberschuß des Esters **58** wurde anschließend zu 57 % laut HPLC-Analyse bestimmt. Dieser moderate Enantiomerenüberschuß läßt den Schluß zu, daß bei der Reaktion der Grignard-Verbindung **17** mit Allylbromid beide diskutierten Reaktionsverläufe -polarer und radikalischer Prozeß- eine etwa gleich große Rolle spielen.

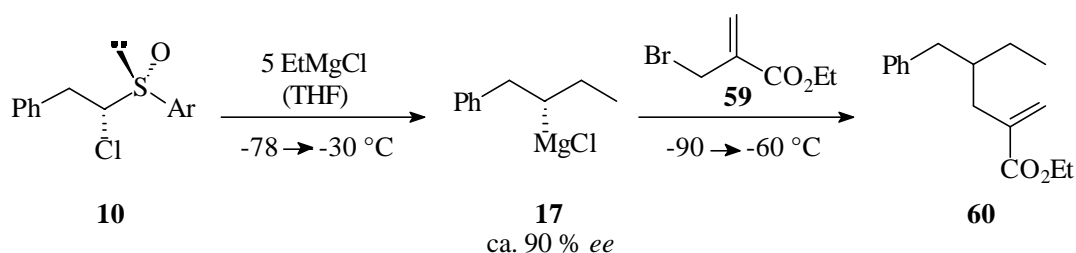
Eine interessante Frage ist nun, ob sich das Verhältnis der beiden Reaktionsverläufe durch Variation der Elektronenakzeptorstärke des Elektrophils beeinflussen läßt. Zur Klärung dieser Frage sollten Allylchlorid und Allyliodid eingesetzt werden, da Allylchlorid ein schwächerer und Allyliodid ein stärkerer Elektronenakzeptor als Allylbromid ist, wie die Reduktionspotentiale zeigen<sup>a</sup>. Die Herstellung der Grignard-Verbindung **17** in THF mit ca. 90 % *ee* sowie die Umsetzungen mit den beiden Allylhalogeniden waren jeweils analog wie bei der Reaktion mit dem Allylbromid. Die Enantiomerenüberschüsse wurden indirekt nach Umsetzung des Olefins **56** zum Ester **58** bestimmt. Während im Fall der Reaktion mit Allylchlorid ein Enantiomerenüberschuß des Esters **58** von 70 % laut HPLC-Analyse gefunden wurde, erhielt man bei der Reaktion mit Allyliodid den Ester **56** als Racemat. Damit zeigen die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse in der Reihe Allylchlorid-Allylbromid-Allyliodid von 70 %, 57 %

<sup>a</sup>  $E_{\text{Red}} = -0.23\text{ V}$  für Allyliodid,  $-1.29\text{ V}$  für Allylbromid;  $-1.91\text{ V}$  für Allylchlorid (jeweils vs. Hg)<sup>[38]</sup>.

und 0 %, daß erwartungsgemäß mit Zunahme der Elektronenakzeptorstärke des Elektrophils der Anteil des SET-Prozesses zunimmt.

Der gleiche Trend sollte auch dann sichtbar werden, wenn eine Erhöhung der Elektronenakzeptorstärke des Elektrophils durch einen zusätzlichen, elektronenziehenden Substituenten am Allylsystem erfolgt. Für dieses Kontrollexperiment sollte Ethyl- $\alpha$ -brommethacrylat **59** mit der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung umgesetzt werden. Die Herstellung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** in THF mit ca. 90 % *ee* und die weitere Versuchsdurchführung war analog wie beim unsubstituierten Allylbromid (Schema 36).

Schema 36:



Das Produkt **60** (Ausbeute: 79 %) wurde anschließend als Racemat laut HPLC-Analyse erhalten (mit unsubstituiertem Allylbromid: 57 % *ee* beim Produkt). Damit bestätigt dieses Kontrollexperiment, daß das Ausmaß der Beteiligung des SET-Prozesses von der Elektronenakzeptorstärke des Elektrophils abhängt.

Welchen Einfluß hat die Polarität des Lösungsmittels auf die Beteiligung eines radikalischen Reaktionsverlaufs? Zur Untersuchung dieser Fragestellung sollten die Reaktionen der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit den Allylhalogeniden in Diethylether wiederholt und mit den Ergebnissen in THF verglichen werden.

Aufgrund der Unlöslichkeit des für die Herstellung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** benötigten Sulfoxids **10** in reinem Diethylether sollten die Reaktionen von **17** mit Allylchlorid, -bromid, -iodid und Ethyl- $\alpha$ -brommethacrylat **59** in einem Et<sub>2</sub>O/Toluol-Gemisch von 65 : 35 durchgeführt werden. Konkret wurde die sekundäre Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* in diesem Lösungsmittelgemisch aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv. EtMgCl durch Auftauen der Reaktionslösung von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  hergestellt. Die Umsetzung mit den 4 Allylsystemen führte man analog wie bei den Versuchen in THF durch. Die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse des Olefins **56** erfolgte wieder indirekt nach Umwandlung in den Ester **56**. Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse des Esters **58** bzw. des Olefins **60** laut HPLC-Analyse sind in Tabelle 10 den Ergebnissen in THF gegenübergestellt.

Schema 37:

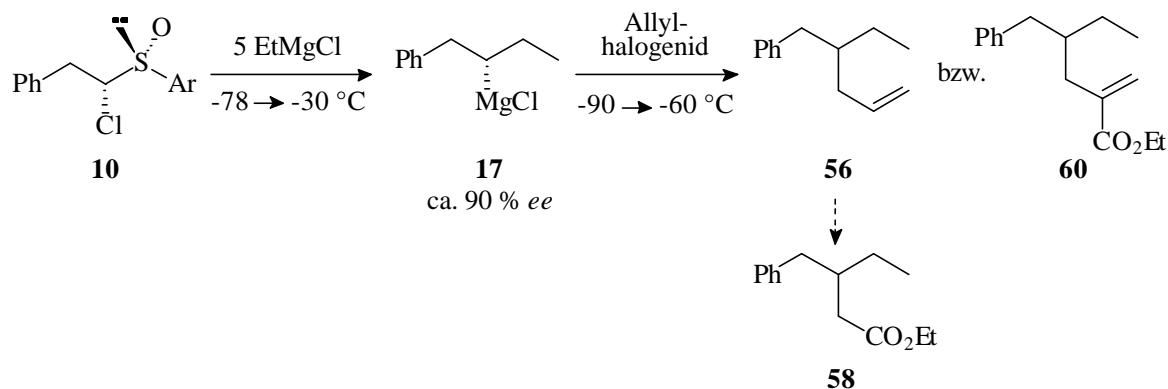


Tabelle 10:

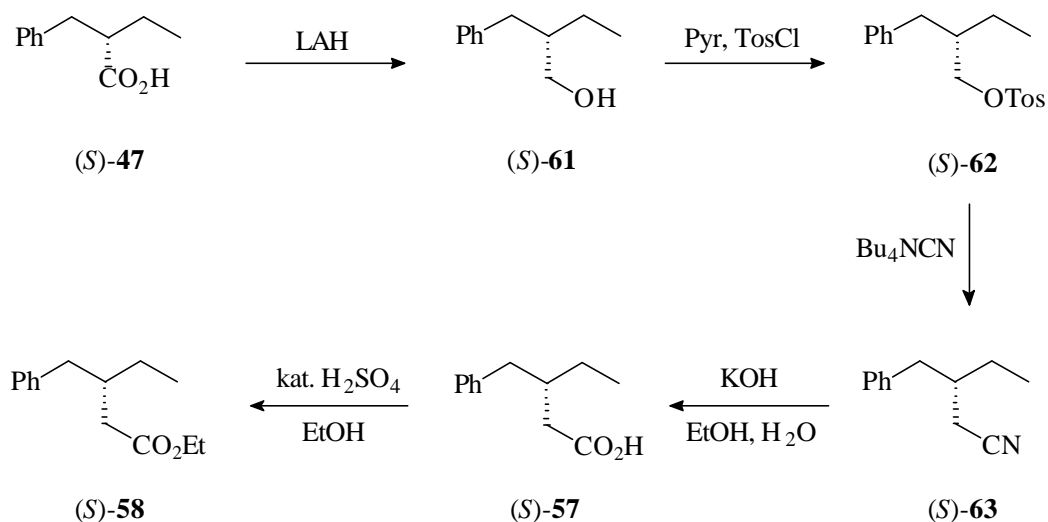
Nr.	Allylhalogenid	<i>ee</i> von <b>58</b> bzw. <b>60</b>	
		Reaktion mit <b>17</b> in THF	in $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol
1		70 %	80 %
2		57 %	61 %
3		0 %	0 %
4		0 %	0 %

Wie die Ergebnisse in Tabelle 10 zeigen, werden bei den Reaktionen der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** mit Allylchlorid und Allylbromid in dem  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol-Gemisch höhere Enantiomerenüberschüsse erhalten als in THF: Mit Allylchlorid wird in  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol ein Enantiomerenüberschuß von 80 % gefunden, während in THF das Produkt nur mit 70 % *ee* erhalten wurde. Entsprechendes zeigt sich beim Allylbromid (57 % *ee* in THF, 61 % *ee* in  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol). Dieses Ergebnis bestätigt damit die Erwartung, daß ein SET-Prozeß bevorzugt in dem stärker koordinierenden THF abläuft aufgrund einer besseren Stabilisierung der radikalischen Zwischenstufen. In dem weniger polaren  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol-Gemisch hingegen ist ein SET-Schritt weniger günstig, so daß hier eine höhere Beteiligung des polaren Reaktionsverlaufs gefunden wird.

Mit Allyliodid und dem Ethyl- $\alpha$ -bromomethylacrylat werden aber auch in  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol nur racemische Produkte erhalten, was auf sehr starke Dominanz des SET-Mechanismus bei diesen Allylsystemen hindeutet.

Zum Abschluß soll noch die Frage nach der Absolutkonfiguration des Überschußenantiomers des Esters **58** geklärt werden. Zu diesem Zweck wurde eine Vergleichssubstanz mit bekannter absoluter Konfiguration hergestellt (Schema 38).

Schema 38:



Ausgehend von der enantiomerenreinen (*S*)-Säure **47** (98 % *ee* laut HPLC-Analyse; vgl. Kap. 3.2.1) wurde durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in einer Ausbeute von 86 % der (*S*)-Alkohol **61** hergestellt. Nach Umwandlung des Alkohols in das Tosylat **62** unter Standardbedingungen mit einer Ausbeute von 76 % führte die Substitutionsreaktion mit Tetrabutylammoniumcyanid in Acetonitril in einer Ausbeute von 93 % zur Cyanoverbindung **63**. Unter wäßrigen basischen Bedingungen ließ sich daraus leicht die entsprechende Säure **57** (Ausbeute: 93 %) und nach Veresterung der (*S*)-Ethylester **58** mit 98 % *ee* laut HPLC-Analyse (Ausbeute: 95 %) erhalten<sup>a</sup>.

Der Vergleich der Vorzeichen der optischen Drehwerte und der HPLC-Retentionszeiten zeigt, daß bei den Reaktionen der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit Allylchlorid und Allylbromid das erhaltene Überschußenantiomer (*S*)-Konfiguration besitzt. Diese Reaktionen sind also unter teilweiser Retention der Konfiguration verlaufen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei den Reaktionen der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** (ca. 90 % *ee*) mit den untersuchten Allylhalogeniden sowohl der polare als auch der SET-Mechanismus eine Rolle spielt. In Abhängigkeit von der

<sup>a</sup> Auf die um eine Stufe kürzere Arndt-Eistert-Synthese<sup>[39]</sup> zur Homologisierung der Säure **47** wurde aufgrund der Racemisierungsgefahr auf der Stufe des Säurechlorids verzichtet.

---

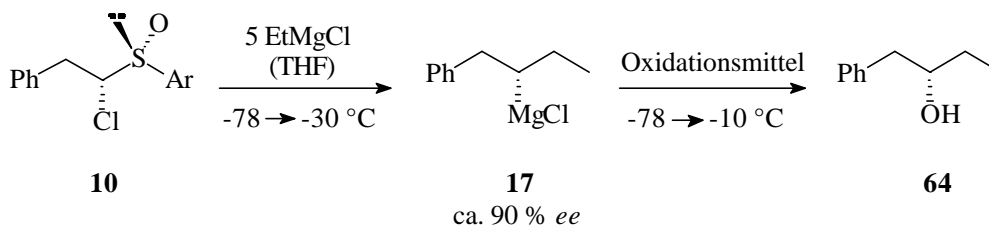
Elektronenakzeptoreigenschaft des Allylhalogenids und von der Polarität des Lösungsmittels dominiert der polare oder der radikalische Reaktionsverlauf.

### 3.3 Reaktionen mit Sauerstoff-Elektrophilen

Obwohl Grignard-Reagentien meist zur Knüpfung neuer C-C-Bindungen eingesetzt werden<sup>[19]</sup>, hat auch ihre Oxidation zu den entsprechenden Alkoholen präparative Bedeutung erlangt<sup>[40]</sup>. Gleichzeitig ist die Frage nach der Art der Sauerstoff-Übertragung bis heute nicht in allen Fällen eindeutig geklärt. So kann die Oxidation der Grignard-Verbindung entweder durch Übertragung eines Sauerstoff-Atoms aus dem Oxidationsmittel erfolgen oder sie kann durch einen Ein-Elektronentransfer auf das Oxidationsmittel eingeleitet werden. Die Herstellung der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* ermöglicht nun eine Untersuchung der beteiligten Reaktionsmechanismen: Während bei einer polaren Übertragung eines Sauerstoff-Atoms die Stereoinformation der chiralen Alkyl-Gruppe erhalten bleibt, führt die Oxidation über einen SET-Schritt durch die intermediäre Bildung eines Alkyl-Radikals zu einem racemischen Produkt. Unter diesem Gesichtspunkt sollten die Reaktionen der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** mit einigen präparativ interessanten Sauerstoff-Elektrophilen untersucht werden. Exemplarisch sollten der Peroxymolybdän-Komplex **65**<sup>[41]</sup>, das Davis-Oxaziridin **66**<sup>[42]</sup>, der Peroxyborsäureester **67**<sup>[43]</sup>, Bis(trimethylsilyl)-peroxid **68**<sup>[44]</sup>, das Peroxotitan-Reagenz **69**<sup>[45]</sup>, Lithium-*tert*-butylhydroperoxid **70**<sup>[46]</sup> und molekularer Sauerstoff eingesetzt werden.

Die Herstellung der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** erfolgte jeweils aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv. EtMgCl in THF durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C. Anschließend wurde bei -78 °C das jeweilige Oxidationsmittel zugegeben. Unter Berücksichtigung der begrenzten konfigurativen Stabilität von **17** beendete man die Reaktion jeweils unmittelbar nach Auftauen auf -10 °C<sup>a</sup> (Schema 39). In Tabelle 11 sind die mit den verschiedenen Oxidationsmitteln erzielten Ausbeuten und die HPLC-analytisch bestimmten Enantiomerenüberschüsse des Alkohols **64** zusammengefaßt.

Schema 39:

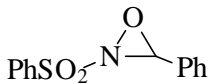
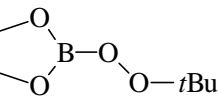
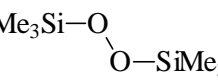


Bemerkenswert ist, daß bei allen Reaktionen jeweils das (*S*)-Enantiomer des Alkohols **64** als Überschußenantiomer erhalten wurde, wie ein Vorzeichenvergleich der optischen Drehwerte mit dem Literaturwert<sup>[47]</sup> für das (*S*)-Enantiomer zeigt.

<sup>a</sup> Unter diesen Bedingungen ist die sekundäre Grignard-Verbindung **17** konfiguratativ stabil (s. Kap. 2.3)

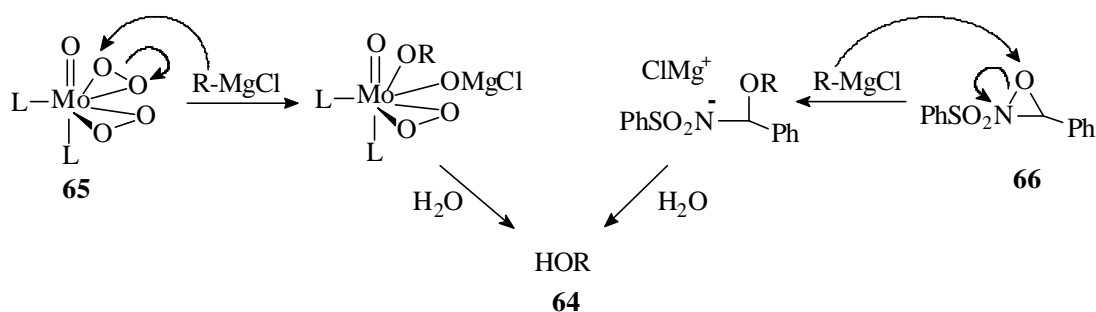


Tabelle 11:

Nr.	Oxidationsmittel	Ausbeute an <b>64</b>	<i>ee</i> von <b>64</b>
1	MoO <sub>5</sub> ·Pyr·DMPU <b>65</b>	84 %	92 %
2	 <b>66</b>	80 %	91 %
3	 <b>67</b>	80 %	88 %
4	 <b>68</b>	20 %	82 %
5	Ti(O- <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> , <i>t</i> BuOOH <b>69</b>	82 %	71 %
6	LiOO <i>t</i> Bu <b>70</b>	75 %	32 %
7	O <sub>2</sub>	89 %	15 %

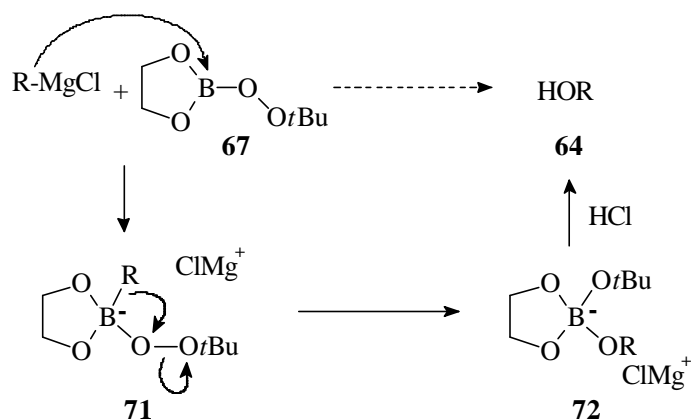
Mit dem Peroxymolybdän-Komplex **65**<sup>[41]</sup> und dem Davis-Oxaziridin **66**<sup>[42]</sup> verläuft die Oxidation unter vollständiger Retention der Konfiguration, wie Enantiomerenüberschüsse von 92 % und 91 % zeigen (Einträge Nr. 1 und 2). Dies bestätigt die diskutierten S<sub>N</sub>2-artigen Mechanismen bei diesen Reagenzien<sup>[41c,42]</sup> (Schema 40).

Schema 40:



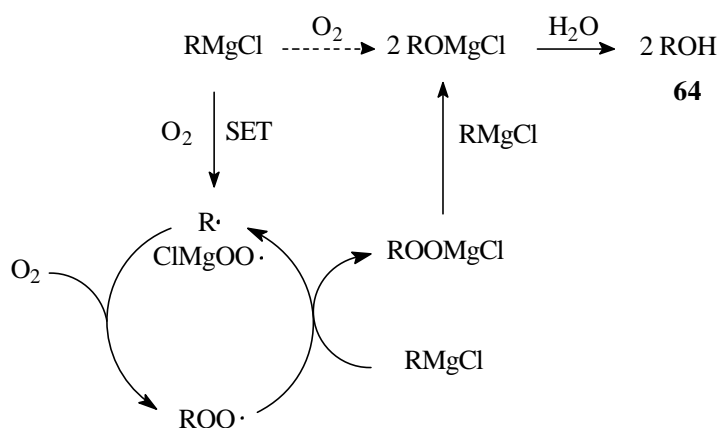
Bei der Oxidation mit dem Peroxyborsäureester **67**<sup>[43]</sup> steht ein Enantiomerenüberschuß von 88 % des Alkohols **64** (Eintrag Nr. 3) mit dem vermuteten Reaktionsablauf über das Borat-Intermediat **71** mit anschließender Alkylwanderung in Einklang<sup>[43]</sup> (Schema 41).

Schema 41:



Dagegen wird mit molekularem Sauerstoff der Alkohol **64** nur mit 15 % *ee* erhalten (Eintrag Nr. 7). Dies ist ein Indiz für den postulierten radikalischen Reaktionsablauf der Oxidation<sup>[48]</sup> (Schema 42), wobei die Inversion des dabei auftretenden Radikals R· die vorhandene Stereoinformation (nahezu) völlig auslöscht.

Schema 42:



Bei den Reaktionen mit Bis(trimethylsilyl)peroxid **68**<sup>[44]</sup>, dem Peroxotitan-Reagenz **69**<sup>[45]</sup> und dem Lithium-*tert*-butylhydroperoxid **70**<sup>[46]</sup> scheinen beide Reaktionstypen -polare Übertragung eines Sauerstoff-Atoms und Oxidation über einen SET-Schritt- konkurrierend nebeneinander abzulaufen: So wird mit Bis(trimethylsilyl)peroxid **68** noch ein Enantiomerenüberschuß von 82 % gefunden (Eintrag Nr. 4), während das Oxidationsprodukt bei der Reaktion des Peroxotitan-Reagenzes **69** und des Lithium-*tert*-butylhydroperoxids nur 71 % bzw. 32 % *ee* aufweist (Einträge Nr. 5, 6).

Wie anhand dieser exemplarischen Untersuchung gezeigt werden konnte, dominieren je nach Art des Oxidationsmittels unterschiedliche Reaktionswege für die Oxidation der sekundären Grignard-Verbindung **17**.

### 3.4 Reaktionen mit Stickstoff-Elektrophilen

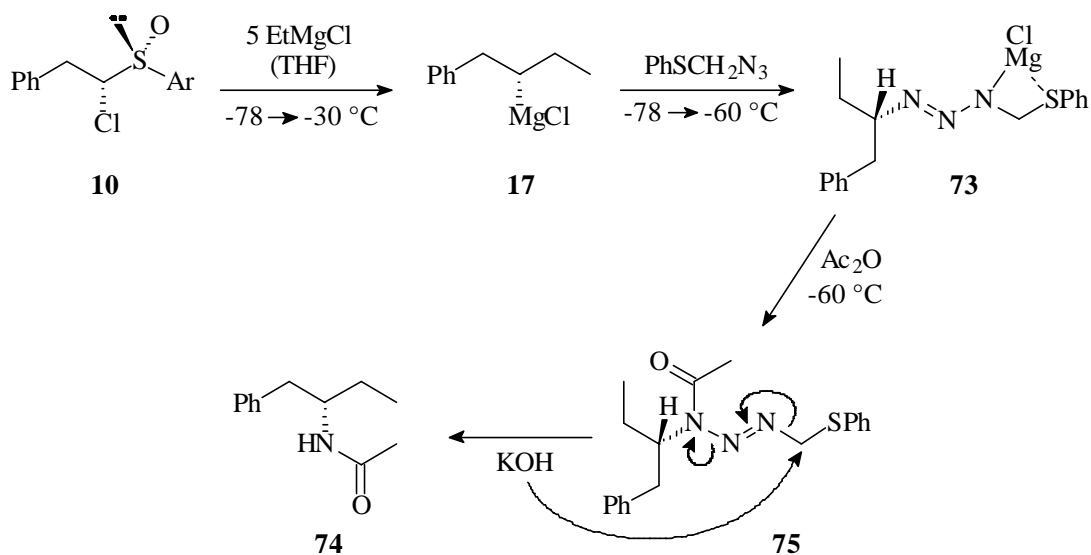
Amine und Aminderivate sind aufgrund ihrer potentiellen physiologischen Aktivität von großem Interesse, insbesondere dann, wenn sie ein Chiralitätszentrum besitzen. Zunehmende Bedeutung bei der C-N-Bindungsknüpfung hat die elektrophile Aminierung von Carbanionen gewonnen<sup>[49]</sup>. Dies liegt daran, daß diese Aminierungsmethode durch weitere definierte Stereozentren im Molekülgerüst des Carbanions für die stereoselektive Synthese genutzt werden kann<sup>[50]</sup>. Der Zugang zur sekundären Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* ermöglicht nun, exemplarisch das Synthesepotential chiraler Grignard-Reagenzien zur Herstellung  $\alpha$ -chiraler, enantiomerenangereicherter Aminderivate auszuloten. Eine Voraussetzung für den Erhalt der Stereoinformation des chiralen Alkyl-Restes während der Aminierungsreaktion ist aber ein polarer Reaktionsverlauf. Verläuft die Aminierungsreaktion mit dem Stickstoff-Elektrophil stufenweise über einen SET-Schritt mit intermediärer Bildung eines Alkyl-Radikals führt dies zu racemischem Produkt. Anhand der Umsetzung der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** mit Stickstoff-Elektrophilen lassen sich somit gleichzeitig Aussagen zum Mechanismus der Aminierungsreaktion erhalten.

Zu berücksichtigen ist bei einer solchen Untersuchung die begrenzte konfigurative Stabilität der Grignard-Verbindung **17** (vgl. Kap. 2.3), so daß nur Stickstoff-Elektrophile in Betracht kommen, die mit sekundären Grignard-Reagenzien unterhalb dieser Temperatur reagieren. Wie Modellversuche zeigten<sup>[8,51]</sup>, sind das (Phenylthio)-methylazid<sup>[52]</sup> und das 3,3',5,5'-Tetrakis(trifluormethyl)-benzophenon-O-tosyloxim (**76**)<sup>[51a]</sup> geeignete Elektrophile. Auch mit Azodicarbonsäurediisopropylester gibt es für Reaktionen mit Grignard-Reagenzien bei tiefen Temperaturen Literaturpräzedenz<sup>[53]</sup>. Daher sollten exemplarisch die Umsetzungen des Grignard-Reagenzes **17** mit diesen drei Stickstoff-Elektrophilen untersucht werden.

Für die Umsetzung mit (Phenylthio)-methylazid wurde die sekundäre Grignard-Verbindung **17** aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv. EtMgCl in THF durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C hergestellt (Schema 43). Bei -78 °C gab man 5 Äquiv. des (Phenylthio)-methylazids hinzu und ließ die Reaktionslösung langsam auf -60 °C auftauen. Die gebildete stickstoffhaltige Grignard-Verbindung **73** wurde mit Acetanhydrid unter allylischer Inversion zum Acyltriazin **75** abgefangen, welches anschließend durch Kaliumhydroxid zum Acetamid **74** gespalten wurde. Das Acetamid **74** konnte infolge dieser Sequenz in einer akzeptablen Gesamtausbeute von 82 % erhalten werden<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Die Höhe der Ausbeute erwies sich als stark abhängig von den eingesetzten Äquiv. an (Phenylthio)-methylazid und der Konzentration der Reaktionslösung<sup>[8]</sup>.

Schema 43:



Die entscheidende Frage war nun, welchen Enantiomerenüberschuß das gebildete Acetamid **74** besitzt. Ein Enantiomerenüberschuß von 92 % laut HPLC-Analyse zeigte schließlich, daß mit (Phenylthio)-methylazid die Stereoinformation des Alkyl-Restes vollständig erhalten bleibt und ein ausschließlich polarer Reaktionsweg angenommen werden muß<sup>a</sup>.

Die Absolutkonfiguration des Überschußenantiomers von **74** wurde wie folgt bestimmt: Durch Abspalten der Acetylgruppe von **74** mit wäßriger Salzsäure-Lösung wurde das entsprechende Amin-Hydrochlorid hergestellt. Wie der Vorzeichenvergleich mit dem bekannten optischen Drehwert des (*S*)-Enantiomers<sup>[54]</sup> zeigt, besitzt das hier erhaltene Überschußenantiomer (*S*)-Konfiguration. Daraus folgt, daß die Stereoinformation des chiralen Alkyl-Restes unter vollständiger Retention auf das Stickstoff-Atom übertragen wurde.

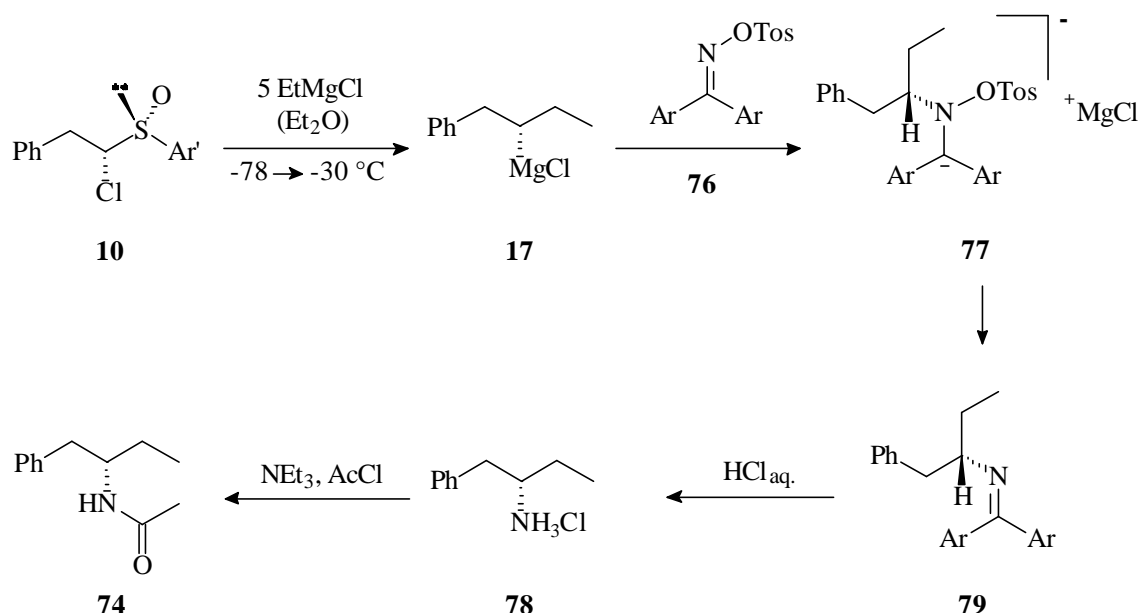
Da bei Herstellung der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit 10 Äquiv. EtMgCl bisher immer höhere Enantiomerenüberschüsse aufgrund geringerer Racemisierung auf der Stufe der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** erzielt werden konnten (Kap. 2.2.2), wiederholte man den Versuch unter diesen Reaktionsbedingungen<sup>b</sup>. Der sehr hohe Überschuß des (*S*)-Acetamids **74** von 95 % laut HPLC-Analyse zeigt das Potential dieser Aminierungsreaktion.

<sup>a</sup> Dieses Ergebnis steht damit in Einklang zu einem vollständigen Erhalt der Stereoinformation bei der Umsetzung von (Phenylthio)-methylazid mit *endo*- und *exo*-2-Norbornylmagnesiumbromid **6**<sup>[52b]</sup>.

<sup>b</sup> Die sekundäre Grignard-Verbindung **17** wurde dazu aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** mit 10 Äquiv. EtMgCl in THF durch Auftauen der Reaktionslösung von  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 2 h bei dieser Temperatur hergestellt.

Die mit dem (Phenylthio)-methylazid erzielten sehr guten Resultate ermutigten zur Untersuchung der Reaktion zwischen der Grignard-Verbindung **17** und dem leicht zugänglichen Benzophenon-O-tosyloxim **76**<sup>[51a]</sup>. Bei der Wahl der Reaktionsbedingungen war zu beachten, daß die Literaturausbeuten<sup>[51a]</sup> mit diesem Reagenz in THF sehr viel schlechter als die Reaktionen in Et<sub>2</sub>O oder Toluol waren. Aus diesem Grund wurde die enantiomerenangereicherte Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv. EtMgCl in einem Et<sub>2</sub>O-Toluol-Gemisch von 65 : 35 durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C hergestellt. Nach Zugabe des O-Tosyloxims **76** bei -70 °C ließ man die entstandene Suspension 10 d bei dieser Temperatur rühren. Zur leichteren Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde das erhaltene Imin **79** über das Amin-Hydrochlorid **78** in das Acetamid **74** überführt (Schema 44).

Schema 44: (Ar = 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)



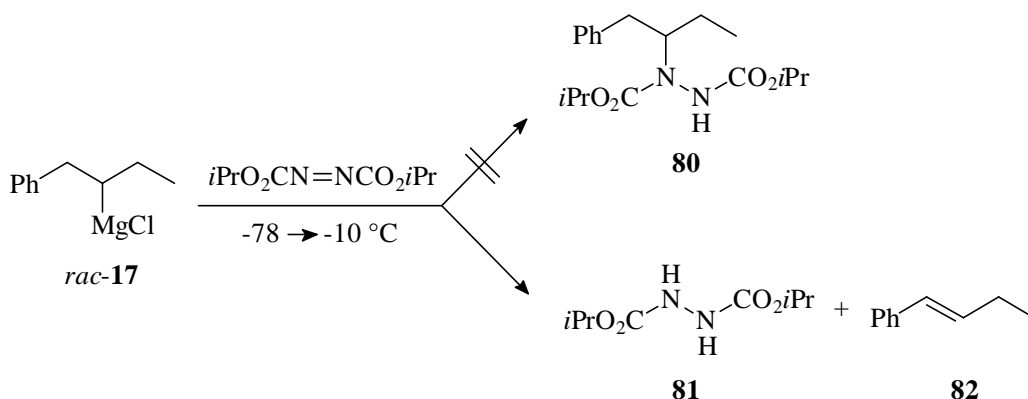
Der Enantiomerenüberschuß des Acetamids **74** wurde zu 90 % laut HPLC-Analyse bestimmt, was nur geringfügig schlechter als bei der Reaktion mit (Phenylthio)-methylazid ist. Wie ein Vergleich der HPLC-Retentionszeiten ergab, besitzt das Überschußenantiomer ebenfalls (*S*)-Konfiguration. Dieser hohe Enantiomerenüberschuß bestätigt einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus (Schema 44), wie er für die Reaktionen elektronenarmer O-Tosyloxime mit Grignard-Reagenzien postuliert wird<sup>[55]</sup>.

Ein Nachteil dieser Aminierungsreaktion liegt aber in der niedrigen Gesamtausbeute von 25 % an Imin **79**, welches dann quantitativ in das Acetamid **78** umgewandelt wurde. Die Ausbeute ließ sich aber weder durch Verwenden einer geringeren Lösungsmittelmenge noch durch einen größeren Überschuß des Elektrophils **76** steigern. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf

-50 °C führte zwar zu einer geringfügigen Verbesserung der Ausbeute auf 32 %, allerdings wurde hier nur ein Überschuß des (*S*)-Acetamids **74** von 85 % laut HPLC-Analyse ermittelt. Wie ein Kontrollexperiment analog zu den Versuchen zur konfigurativen Stabilität in Kap. 2.3 ergab, findet unter diesen Reaktionsbedingungen (10 d bei -50 °C) bereits konkurrierend zur Abfangreaktion mit O-Tosyloxim **76** eine geringfügige Racemisierung der sekundären Grignard-Verbindung **17** statt. Eine weitere Temperaturerhöhung zur Ausbeutesteigerung ist daher nicht sinnvoll.

Abschließend sollte die Reaktion der Grignard-Verbindung **17** mit Azodicarbonsäuredi-*iso*-propylester untersucht werden. Wie jedoch ein erster orientierender Versuch mit der racemischen Grignard-Verbindung **17**<sup>a</sup> zeigte, wurde nicht das erwünschte Aminierungsprodukt **80**, sondern das Hydrazin **81** und das Olefin **82** in einem 1 : 1-Verhältnis laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse des Rohproduktes erhalten (Schema 45).

Schema 45:



Die Bildung von **81** und **82** läßt sich formal auf eine Magnesium-En-Reaktion zwischen der Grignard-Verbindung **17** und der Azoverbindung zurückführen, wobei in der Literatur für eine solche Reaktion kein konzertierter, sondern ein radikalischer Verlauf diskutiert wird<sup>[56]b</sup>.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Reaktion des Grignard-Reagenzes **17** mit (Phenylthio)methylazid zu einem Aminierungsprodukt mit sehr hohem Enantiomenüberschuß (92-95 % *ee*) führt. Obwohl sich mit dem 3,3',5,5'-Tetrakis(trifluoromethyl)-benzophenon-O-tosyloxim (**76**) ebenfalls ein hoher Enantiomenüberschuß von 90 % erreichen läßt, ist in diesem Fall die niedrige Ausbeute ein Nachteil. Azodicarbonsäuredi-*iso*-propylester erwies

<sup>a</sup> *Rac*-**17** wurde aus racemischem Sulfoxid **10** und 5 Äquiv. EtMgCl in THF durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C hergestellt.

<sup>b</sup> Die Annahme eines radikalischen Verlaufs wird durch ein Vergleich folgender Reduktionspotentiale unterstützt:  $E_{\text{Red}}(\text{EtO}_2\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{CO}_2\text{Et}) = -0.63\text{ V}^{[57]}$ ,  $E_{\text{Red}}(\text{Benzophenon}) = -1.82\text{ V}^{[58]}$  (jeweils in  $\text{CH}_3\text{CN}$ , vs. Ag/AgCl).

---

sich dagegen als ungeeignetes Stickstoff-Elektrophil für die Reaktion mit **17**, da hier nicht das erwünschte Aminierungsprodukt erhalten werden konnte.

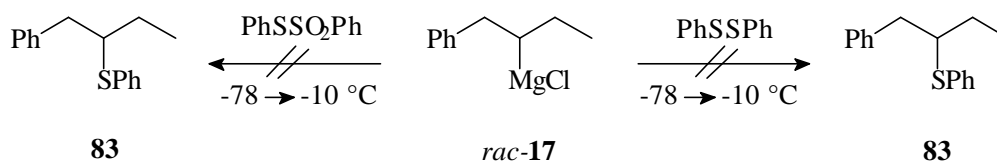
### 3.5 Reaktionen mit Schwefel-Elektrophilen

Die Knüpfung von Kohlenstoff-Schwefel-Bindungen ist aufgrund der vielfältigen synthetischen Anwendungen von organischen Schwefelverbindungen von besonderem Interesse<sup>[59]</sup>. Dabei sind Umsetzungen von Organometallverbindungen mit Schwefel-Elektrophilen häufig genutzte Zugangswege zu diesen synthetisch nützlichen Verbindungen<sup>[59]</sup>. Über den stereochemischen Verlauf dieser Reaktionen (polar-konzertiert oder radikalisch) ist bisher nichts bekannt. Kenntnisse über den Reaktionsverlauf sind aber für eine Anwendung in der stereoselektive Synthese von Bedeutung. Im folgenden sollte daher die enantiomeren-angereicherte Grignard-Verbindung **17** (ca. 90 % *ee*) exemplarisch mit den häufig verwendeten Sulfonylierungsreagenzien Diphenyldisulfid<sup>[60]</sup> und Phenylbenzolphiosulfonat<sup>[61]</sup> umgesetzt werden. Bei einem radikalischen Prozeß sollte die intermediäre Bildung von Alkyl-Radikalen zu einem Verlust der Stereoinformation führen, während ein polarer Reaktionsverlauf unter Erhalt der Stereoinformation stattfinden sollte.

Zu beachten ist bei einer solchen Untersuchung die begrenzte konfigurative Stabilität der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** bis ca. -10 °C (vgl. Kap. 2.3). Daher sollte zunächst mit dem leichter zugänglichen racemischen Grignard-Reagenz **17** abgesichert werden, daß eine Reaktion mit dem Schwefel-Elektrophil unterhalb dieser Temperatur stattfindet.

Anhand der Vorversuche mit der racemischen Grignard-Verbindung **17** zeigte sich, daß weder die Reaktion mit dem Diphenyldisulfid noch mit dem reaktiveren Phenylbenzolphiosulfonat bei Auftauen der Reaktionslösungen von -78 °C bis -10 °C zum Produkt **83** führte (Schema 46).

Schema 46:



In beiden Fällen wurde nach der wäßrigen Aufarbeitung 1-Phenylbutan erhalten, welches aus dem sekundären Grignard-Reagenz **17** entstanden ist. Vergleichsexperimente bei höheren Temperaturen (1 h bei 50 °C) führten zum erwünschten Sulfid **83**. Daraus läßt sich schließen, daß die Reaktivität der sekundären Grignard-Verbindung **17** bei Temperaturen unterhalb von -10 °C offensichtlich nicht für eine Reaktion mit den beiden Schwefel-Elektrophilen ausreicht. Da mit Benzolphenylthiosulfonat bereits ein besonders reaktives Schwefel-Elektrophil verwendet wurde, sollte zunächst auf eine weitere Untersuchung mit Schwefel-Elektrophilen verzichtet werden.



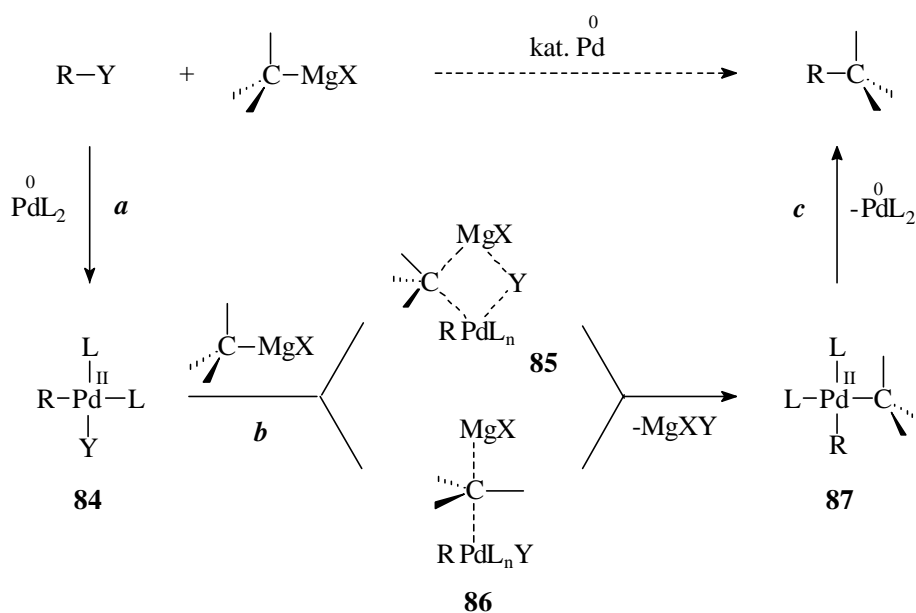
### 3.6 Transmetallierungsreaktionen

Der Zugang zur sekundären Grignard-Verbindung **17** mit einer Enantiomerenreinheit von ca. 90 % *ee* eröffnet die Möglichkeit, den stereochemischen Verlauf von Folgereaktionen zu untersuchen und somit Hinweise auf deren Mechanismus zu erhalten. Gleichzeitig läßt sich im Rahmen einer solchen Untersuchung das Synthese-Potential enantiomeren-angereicherter Grignard-Reagenzien am Beispiel der Verbindung **17** ausloten. Durch die begrenzte konfigurative Stabilität von **17** oberhalb von ca. -30 °C und die gleichzeitig geringe Reaktivität sekundärer Grignard-Verbindungen bei tiefen Temperaturen kommen jedoch nur wenige Elektrophile für die Reaktion mit **17** in Frage. Der Zugang zu einem sehr viel breiteren Spektrum von Folgereaktionen sollte durch Transmetallierung der Grignard-Verbindung **17** möglich werden, wobei der Mechanismus des Transmetallierungsschrittes für viele Übergangsmetalle noch weitgehend ungeklärt ist. Besonders interessant sind die Transmetallierungen der sekundären Grignard-Verbindung **17** auf Palladium bzw. Nickel und Kupfer, da diese Metalle heute in der organischen Synthese eine zentrale Rolle spielen.

#### 3.6.1 Transmetallierung auf Palladium und Nickel

Aufgrund ihrer herausragenden Stellung als Katalysatoren für Kreuzkupplungen<sup>[62]</sup> sollte zunächst die Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** auf Palladium und Nickel untersucht werden. Der in der Literatur für solche Kreuzkupplungen postulierte rein polare Reaktionsablauf<sup>[63]</sup> ließ auf einen vollständigen Erhalt der Stereoinformation hoffen (Schema 47, beispielhaft für den Pd-Katalysator dargestellt):

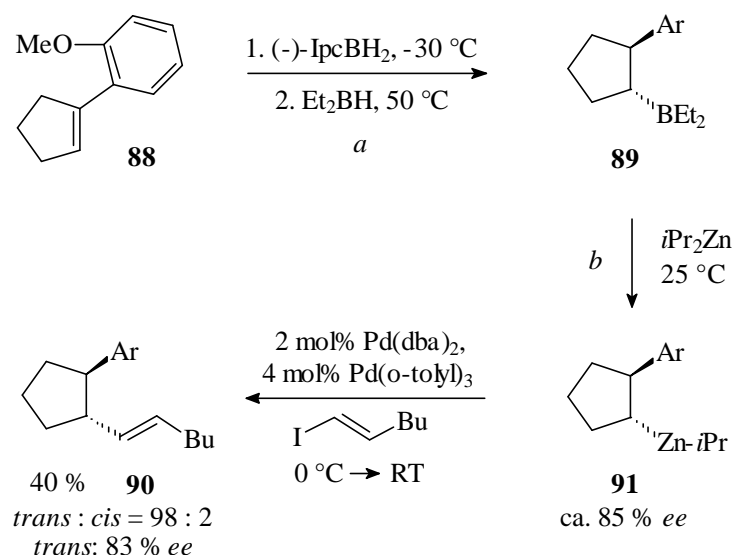
Schema 47: (*R* = Aryl, Alkenyl; *Y* = Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>R)



Dabei wird angenommen<sup>[63]</sup>, daß nach oxidativer Addition z. B. eines Aryhalogenids R-Y an den Pd(0)- oder Ni(0)-Katalysator (Schema 47, Schritt *a*) im Transmetallierungsschritt die Alkyl-Übertragung über einen 4-Zentren-4-Elektronen- oder 3-Zentren-2-Elektronen-Übergangszustand **85** bzw. **86** abläuft (Schritt *b*). Anschließende reduktive Eliminierung führt dann zum Kreuzkupplungsprodukt (Schritt *c*), wobei auch für diesen Schritt ein polarer Mechanismus angenommen wird.

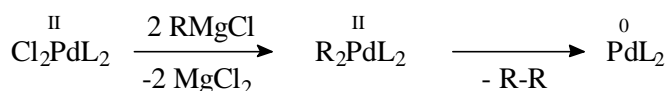
Unterstützt wird diese mechanistische Vorstellung durch die erfolgreiche Kreuzkupplung der enantiomeren-angereicherten Organozink-Verbindung **91**<sup>[64]</sup>, wobei eine weitgehende Retention der Konfiguration beobachtet wurde<sup>a</sup>. Die Organozink-Verbindung **91** ist dabei durch asymmetrische Hydroborierung (Schema 48, *a*) und anschließendem Bor-Zink-Austausch (*b*) aus dem Olefin **88** zugänglich<sup>[64]</sup>.

Schema 48:



Bei der geplanten Pd- bzw. Ni-katalysierten Kreuzkupplung mit der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** (ca. 90 % *ee*) ist folgendes zu berücksichtigen:

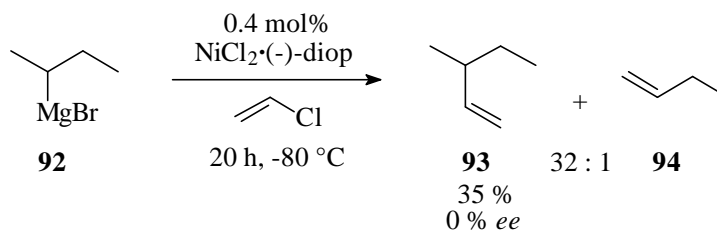
- Bei sekundären Grignard-Verbindungen kann die konkurrierende β-H-Eliminierung durch die Anwesenheit des bidentaten Phosphinliganden dppf am Katalysator verhindert werden, wie bereits zahlreiche Beispiele gezeigt haben<sup>[66]</sup>. Als Präkatalysatoren für die Kreuzkupplung mit **17** sollten daher PdCl<sub>2</sub>(dppf) bzw. NiCl<sub>2</sub>(dppf) eingesetzt werden, wobei mit 2 Äquiv. RMgCl die eigentlich reaktive Metall(0)-Spezies gebildet wird<sup>[62]</sup>:



<sup>a</sup> Bei Transmetallierung einer diastereomerenreinen lithiierten Benzyl-Verbindung wurde eine Inversion der Konfiguration gefunden<sup>[65]</sup>.

- Die Kreuzkupplung mit der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** muß unterhalb der üblicherweise für solche Kreuzkupplungen verwendeten Reaktionstemperaturen von 0 °C oder RT erfolgen, da die Verbindung **17** unter diesen Bedingungen nicht konfiguratativ stabil ist. Die prinzipielle Durchführbarkeit von Kreuzkupplungen bei tiefen Temperaturen zeigt das folgende Beispiel aus der Literatur<sup>[67]</sup> (Schema 49):

Schema 49:



Die Kreuzkupplung der Grignard-Verbindung **92** gelang dabei unter Ni-Katalyse bei -80 °C mit Vinylchlorid mit immerhin 35 % Ausbeute des erwünschten Kupplungsproduktes **93** nach 20 h<sup>a</sup>. Da möglicherweise speziell der diop-Ligand eine schnellere Reaktion bei tiefen Temperaturen begünstigt, ist es sinnvoll, neben dem dppf-Liganden vergleichend auch diesen Liganden zu testen, d. h. auch PdCl<sub>2</sub>·(-)-diop und NiCl<sub>2</sub>·(-)-diop als Präkatalysatoren einzusetzen. Dabei muß durch einen Kontrollversuch mit der racemischen Grignard-Verbindung **17** sichergestellt werden, daß die optische Aktivität des (-)-diop-Liganden keinen Einfluß auf den erhaltenen Enantiomerenüberschuß des Kreuzkupplungsproduktes hat.

Erste orientierende Versuche sollten jedoch mit dem in Kreuzkupplungen typischerweise verwendeten dppf-Liganden durchgeführt werden. Da zu erwarten war, daß die Reaktion bei tiefen Temperaturen sehr langsam ist, sollte zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit eine relativ hohe Katalysatormenge von 10 mol%<sup>b</sup> eingesetzt werden. Als Kupplungsreagenz bot sich Vinylbromid an.

Die enantiomeren-angereicherte Grignard-Verbindung **17** wurde für die Kreuzkupplungen jeweils mit ca. 90 % ee aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv. EtMgCl in THF durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C hergestellt. Die aktive Pd(0)- bzw. Ni(0)-Spezies wurde separat aus den Präkatalysatoren PdCl<sub>2</sub>(dppf) bzw. NiCl<sub>2</sub>(dppf) durch Zugabe von 2 Äquiv. EtMgCl bei 0 °C erzeugt<sup>c</sup> und jeweils zusammen mit einer THF-Lösung von

<sup>a</sup> Allerdings ließ sich mit dem (-)-diop-Liganden keine asymmetrische Induktion für die erwünschte kinetische Racematspaltung erreichen.

<sup>b</sup> Die Angabe der katalytischen Menge bezieht sich immer auf alle in der Lösung vorhandenen Grignard-Reagentien, also pro 1 Molekül der sekundären Grignard-Verbindung 2 Moleküle EtMgCl und 1 Molekül 4-Cl-PhMgCl.

<sup>c</sup> Dadurch sollte ein Verlust an sekundärer Grignard-Verbindung **17** infolge der Generierung der aktiven Katalysator-Spezies vermieden werden.

Vinylbromid bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zur Lösung des Grignard-Reagenzes **17** gegeben. Die Reaktionslösungen ließ man anschließend 5 d bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  rühren<sup>a</sup> (Schema 50). Die erhaltenen Ausbeuten sowie die Enantiomerenüberschüsse des Kreuzkupplungsproduktes **95** laut GC-Analyse sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.

Schema 50:

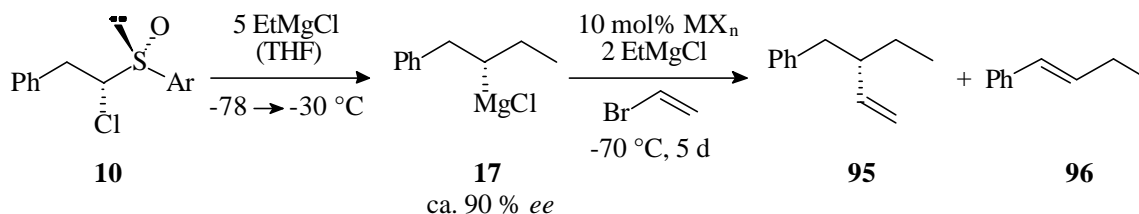


Tabelle 12:

Nr.	$\text{MX}_n$	Verhältnis <b>95</b> : <b>96</b> laut $^1\text{H-NMR}$	Ausbeute an <b>95</b>	<i>ee</i> von <b>95</b> laut GC
1	$\text{NiCl}_2\cdot\text{dppf}$	95 : 5	60 %	88 %
2	$\text{PdCl}_2\cdot\text{dppf}$	95 : 5	58 %	89 %

Wie die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse des Kreuzkupplungsproduktes **95** von 88 % für den Ni-Katalysator bzw. 89 % für den Pd-Katalysator zeigen, findet mit beiden Übergangsmetallen die Kreuzkupplung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** nahezu ohne Verlust an Stereoinformation statt. Weniger erfreulich waren jedoch die moderaten Ausbeuten von 60 % bzw. 58 %, wobei in beiden Fällen auch ein geringer Anteil des  $\beta$ -H-Eliminierungsproduktes **96** erhalten wurde<sup>b</sup>. Die Frage war nun, ob sich möglicherweise mit dem diop-Liganden höhere Ausbeuten erzielen lassen. Zu diesem Zweck wurden die beiden Versuche analog mit  $\text{NiCl}_2\cdot(-)\text{-diop}$  und  $\text{PdCl}_2\cdot(-)\text{-diop}$  wiederholt. Die nun erhaltenen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse des Produktes **95** sind in Tabelle 13 angegeben.

Tabelle 13:

Nr.	$\text{MX}_n$	Verhältnis <b>95</b> : <b>96</b> laut $^1\text{H-NMR}$	Ausbeute an <b>95</b>	<i>ee</i> von <b>95</b> laut GC
1	$\text{NiCl}_2\cdot(-)\text{-diop}$	89 : 11	80 %	89 % <sup>A</sup>
2	$\text{PdCl}_2\cdot(-)\text{-diop}$	86 : 14	55 %	88 % <sup>A</sup>

<sup>A</sup> Mit der racemischen Grignard-Verbindung **17**, welche entsprechend aus *rac*-Sulfoxid **10** hergestellt wurde, erhielt man bei analoger Versuchsdurchführung racemisches Produkt **95**.

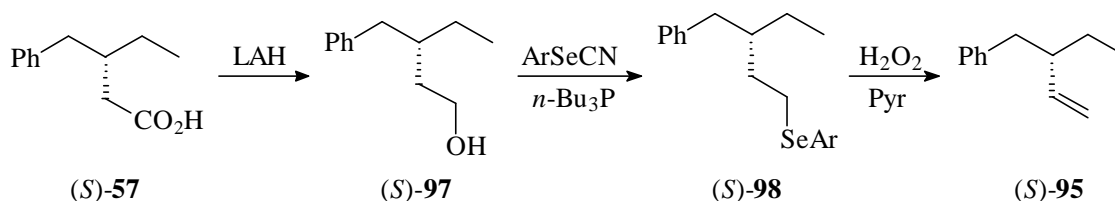
<sup>a</sup> Die sekundäre Grignard-Verbindung **17** ist unter diesen Bedingungen konfiguratativ stabil (vgl. Kap. 2.3).

<sup>b</sup> Dies liegt vermutlich an den für Kreuzkupplungen untypischen Reaktionsbedingungen.

Wie im Fall des dppf-Liganden werden mit den beiden Katalysatoren vergleichbar hohe Enantiomerenüberschüsse des Produktes **95** von 89 % bzw. 88 % gefunden. Dabei wurde durch Kontrollexperimente mit racemischer Grignard-Verbindung **17** sichergestellt, daß die optische Aktivität des (-)-diop-Liganden keinen Einfluß auf den erhaltenen Enantiomerenüberschuß hat. Betrachtet man die Ausbeuten, so läßt sich feststellen, daß im Fall des Ni-Katalysators mit dem (-)-diop-Liganden eine deutlich bessere Ausbeute von 80 % erhalten werden konnte (mit dppf: 60 %). Unter diesen für Kreuzkupplungen untypischen Reaktionsbedingungen verläuft die Reaktion offensichtlich bei Verwendung eines Ni-Katalysators mit dem diop-Liganden rascher als mit dem üblicherweise verwendeten dppf-Liganden. Im Fall eines Pd-Katalysators dagegen hat der Wechsel des Liganden nahezu keinen Einfluß auf die erhaltene Ausbeute (mit diop-Liganden: 55 %, mit dppf-Liganden: 58 %) Nachteilig an dem diop-Liganden ist jedoch, daß das  $\beta$ -H-Eliminierungsprodukt **96** zu einem größeren Anteil gebildet wird (5 % mit dem dppf-Liganden, 11-14 % mit dem (-)-diop-Liganden).

Es stellt sich die Frage, ob die Kreuzkupplungsreaktionen unter Retention oder Inversion der Konfiguration der chiralen Alkylgruppe stattgefunden haben. Dies läßt sich durch Bestimmung der Absolutkonfiguration des Überschußenantiomers von **95** klären. Zu diesem Zweck wurde eine Vergleichsprobe von **95** mit bekannter absoluter Konfiguration hergestellt (Schema 51).

Schema 51: (*Ar* = 2-Nitrophenyl)



Ausgehend von der (*S*)-Benzylpentansäure **57** (98 % *ee*, Kap. 3.2.3) wurde durch Reduktion mit LAH der primäre (*S*)-Alkohol **97** in einer Ausbeute von 79 % hergestellt. Durch Selenylierung mit 2-Nitrophenylselenocyanat in Gegenwart von Tri-*n*-butylphosphin nach einer Vorschrift von Grieco<sup>[68]</sup> und anschließender Eliminierung des *in situ* erzeugten instabilen Selenoxids konnte in einer Ausbeute von 71 % über beide Stufen das (*S*)-Olefin **95** mit 98 % *ee* laut GC-Analyse erhalten werden.

Wie ein Vergleich der Vorzeichen der optischen Drehwerte sowie der GC-Retentionszeiten zeigt, besitzt das Überschußenantiomer des Kreuzkupplungsproduktes **95** (*S*)-Konfiguration, d. h. die Reaktion ist insgesamt unter Retention der Konfiguration verlaufen. Dieses Ergebnis steht damit in Einklang mit dem Resultat, welches mit dem chiralen Organozink-Reagenz erhalten wurde<sup>[64]</sup> (Schema 48). Nimmt man an, daß die reduktive Eliminierung unter Retention

der Konfiguration verläuft<sup>a</sup>, muß der Transmetallierungsschritt ebenfalls unter Retention verlaufen sein. Dieses Ergebnis spricht damit gegen einen Übergangszustand wie **86** (Schema 47), bei dem eine Inversion der Konfiguration zu erwarten ist.

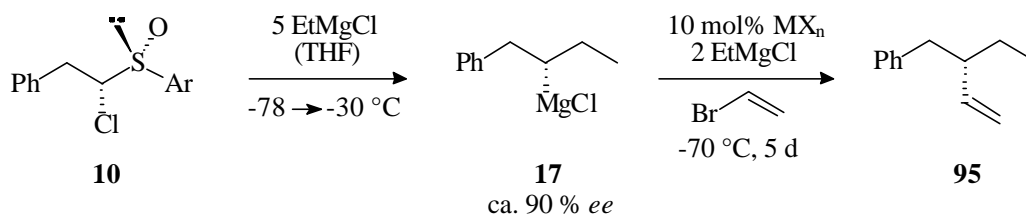
Der Verlauf der Pd- und Ni-katalysierten Kreuzkupplung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** unter vollständiger Retention der chiralen Information ließ die Frage aufkommen, wie die Reaktion mit anderen bekannten Kreuzkupplungskatalysatoren wie Eisen- oder Kobaltverbindungen verläuft. Dies soll im nächsten Abschnitt untersucht werden.

### 3.6.2 Transmetallierung auf Eisen und Kobalt

Eisen- und Kobalt-Katalysatoren haben seit der Entdeckung, daß die Verwendung von N-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP) als Kosolvens zu einer substantiellen Ausbeutesteigerung der Kreuzkupplungsprodukte führt, zunehmend an Beachtung gewonnen<sup>[69,70]b</sup>. Vorteilhaft bei diesen Katalysatoren ist, daß bei sekundären Systemen wie der Grignard-Verbindung **17** keine konkurrierende  $\beta$ -H-Eliminierung stattfindet<sup>[69]</sup>.

Für die Reaktion der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit Vinylbromid sollten die typischerweise als Präkatalysatoren verwendeten Salze  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  sowie  $\text{CoCl}_2$  und  $\text{Co}(\text{acac})_2$  eingesetzt werden, und zwar jeweils 10 mol%. Die Grignard-Verbindung **17** wurde analog wie bei den Versuchen mit dem Pd- und Ni-Katalysator mit ca. 90 % *ee* generiert. Lösungen der aktiven Katalysatoren wurden durch Zugabe von 2 Äquiv.  $\text{EtMgCl}$  zu dem jeweiligen Fe(III)- bzw. Co(II)-Salz separat bei 0 °C in einem THF/NMP-Lösungsmittelgemisch hergestellt. Diese Lösungen wurden anschließend zusammen mit Vinylbromid bei -78 °C zur Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** gegeben. Analog wie bei den vorherigen Kupplungsversuchen beendete man die Reaktionen nach 5 d bei -70 °C (Schema 52). Die erhaltenen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse des Kreuzkupplungsproduktes **95** laut GC-Analyse sind in Tabelle 14 zusammengefaßt.

Schema 52:



<sup>a</sup> Diese Annahme ist bisher nicht bewiesen.

<sup>b</sup> Dabei wird angenommen<sup>[70]</sup>, daß die aus den Fe(III)- und Co(II)-Präkatalysatoren gebildeten aktiven Fe(0)- oder Fe(I) bzw. Co(0)-Katalysatoren durch das NMP stabilisiert werden, so daß ein höherer Umsatz möglich ist.

Tabelle 14:

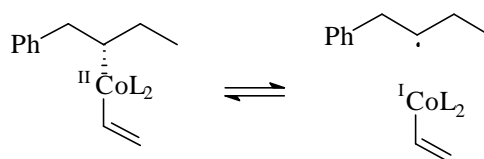
Nr.	MX <sub>n</sub>	Ausbeute an <b>95</b> <sup>A</sup>	ee von <b>95</b> laut GC
1	FeCl <sub>3</sub>	30 %	69 %
2	Fe(acac) <sub>3</sub>	35 %	73 %
3	CoCl <sub>2</sub>	25 %	53 %
4	Co(acac) <sub>2</sub>	30 %	55 %

<sup>A</sup> Das  $\beta$ -H-Eliminierungsprodukt **96** wurde in keinem der Fälle gebildet.

Es lässt sich feststellen, daß die Fe- bzw. Co-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion mit der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit keinem der vier Katalysator-Systeme unter vollständigem Erhalt der Stereoinformation der chiralen Alkyl-Gruppe abläuft. Während mit den beiden Fe(III)-Salzen Enantiomerenüberschüsse des Produktes von  $71 \pm 2$  % erhalten wurden, liegen die Enantiomerenüberschüsse bei Verwendung der beiden Co(II)-Salze mit  $54 \pm 1$  % deutlich niedriger.

Wie ein Vergleich der Vorzeichen der optischen Drehwerte und der GC-Retentionszeiten mit der Vergleichssubstanz von **95** mit (S)-Konfiguration (98 % ee, Kap. 3.6.1) ergab, sind die Kreuzkupplungen unter teilweiser Retention der Konfiguration verlaufen. Eine Erklärung für den teilweisen Verlust der Stereoinformation könnte zum einen die Beteiligung eines radikalischen Prozesses bei der Reaktion der Grignard-Verbindung mit dem Übergangsmetall-Katalysator sein. Die intermediäre Bildung des Alkyl-Radikals führt dann auf dem radikalischen Reaktionsweg zu einem Verlust der Stereoinformation. Zum anderen kommt eine homolytische Spaltung der gebildeten C-Fe(III)- bzw. C-Co(II)-Bindung in Betracht, wobei auch hierbei ein Alkyl-Radikal entsteht (Schema 53, beispielhaft für den Co-Katalysator).

Schema 53:



Da bekannt ist, daß C-Co(II)-Bindungen sehr schwach sind<sup>[71a]</sup>, ist eine homolytische Bindungsspaltung als Ursache für den Verlust der Stereoinformation sehr wahrscheinlich<sup>a</sup>.

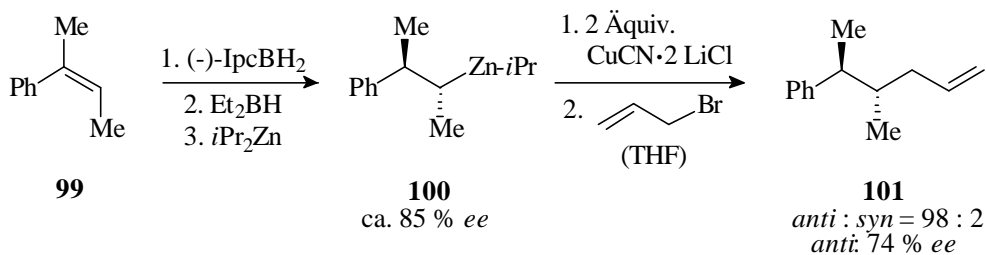
<sup>a</sup> In der Literatur konnten Bindungsdissoziationsenergien nur für C-Co(III)-Bindungen gefunden werden<sup>[71b,c,d]</sup>, die im Bereich von 20-30 kcal/mol liegen.

### 3.6.3 Transmetallierung auf Kupfer

#### A) Einführung:

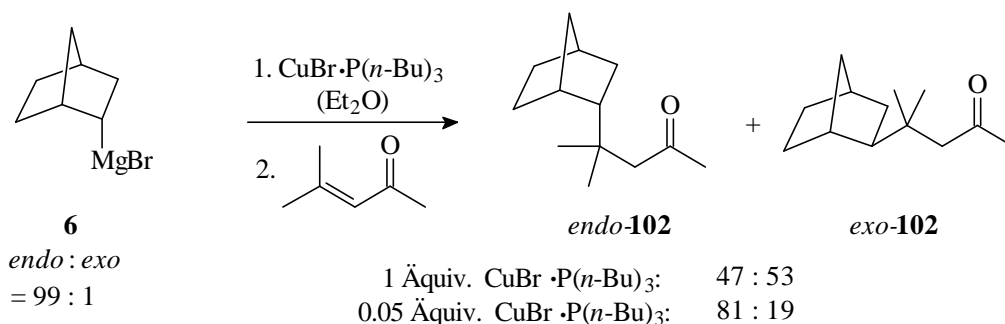
Aufgrund der herausragenden Bedeutung von Organokupfer-Reagentien bei der regio- und stereoselektiven C-C-Bindungsknüpfung<sup>[72]</sup> sind Erkenntnisse über die beteiligten Reaktionsmechanismen von besonderem Interesse. Insbesondere die Frage nach einer Beteiligung von SET-Schritten sowohl bei der Transmetallierung als auch bei Abfangreaktionen der Organokupfer-Verbindungen wird bis heute kontrovers diskutiert<sup>[73]</sup>. Im Rahmen dieser Arbeit besonders relevant sind dabei folgende Untersuchungen mit chiralen Organozink-<sup>[74a]</sup>, Organomagnesium-<sup>[75]</sup> und Organolithium-Reagentien<sup>[76]</sup>: Es wurde gefunden<sup>[74a]</sup>, daß die Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten sekundären Organozink-Verbindung **100**, die durch asymmetrische Hydroborierung mit anschließendem Bor-Zink-Austausch zugänglich ist, unter weitgehender Retention der Konfiguration verläuft<sup>a</sup> (Schema 54).

Schema 54: (*Ipc* = Isopinocampheyl)



Dagegen wurde bei der Transmetallierung von 2-*endo*-Norbornylmagnesiumbromid **6**<sup>[75]</sup> unter stöchiometrischen Bedingungen eine Epimerisierung beobachtet, wie das Isomerenverhältnis des Abfangproduktes *endo*-**102** : *exo*-**102** von 47 : 53 zeigt (Schema 55).

Schema 55:



<sup>a</sup> Der Enantiomerenüberschuß der chiralen Organozink-Verbindung **100** wird durch die Stereoselektivität der asymmetrischen Hydroborierung bestimmt<sup>[74a]</sup>, da der Bor-Zink-Austausch hoch stereoselektiv unter nahezu vollständiger Retention der Konfiguration verläuft<sup>[74b]</sup>. Anhand der Enantiomerenüberschüsse der Produkte, die bei *Pd*-katalysierten Reaktionen von **100** erhalten wurden<sup>[74a]</sup>, läßt sich für die Organozink-Verbindung **100** ein *ee* von ca. 85 % annehmen.



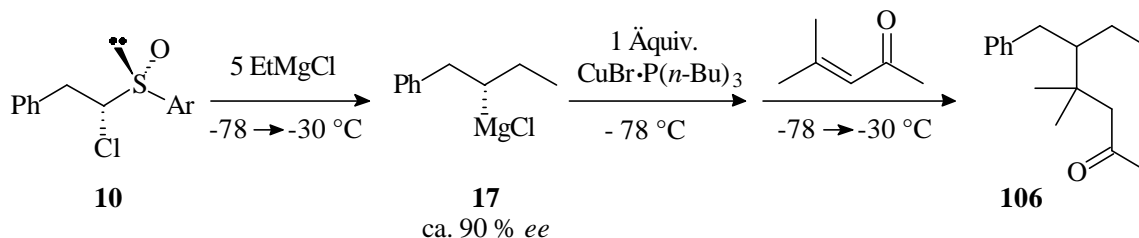
Das Ergebnis der Transmetallierung der enantiomerenreinen  $\alpha$ -Alkoxyalkyllithium-Spezies **104**<sup>[76]</sup>, die durch Lithiierung der enantiomerenreinen Organostannan-Verbindung **103** zugänglich ist, ist schwierig zu deuten: Zwar konnte in einem Fall nahezu vollständige Retention der Konfiguration beobachtet werden, aber die Bemühungen zur Reproduktion dieses Ergebnisses führten zu racemischem Produkt **105** (Schema 56).

**103**  
 99 % *ee*

**104**

**105**  
 0-97 % *ee*

*Schema 57:*



<sup>b</sup> In reinem Et<sub>2</sub>O ist das Sulfoxid **10** nur in sehr geringem Umfang löslich (vgl. Kap. 2.1).

Das Abfangprodukt **106** wurde nach dieser Reaktionssequenz zwar in einer Ausbeute von 58 % erhalten, das Ergebnis der HPLC-Analyse war jedoch enttäuschend: Das Produkt **106** lag als Racemat vor. Dieses Ergebnis steht mit der beobachteten Epimerisierung bei dem Versuch mit der *2-endo*-Norbornylmagnesium-Verbindung **6** in Einklang (Schema 55). Als Grund für die Racemisierung ergeben sich mehrere Möglichkeiten:

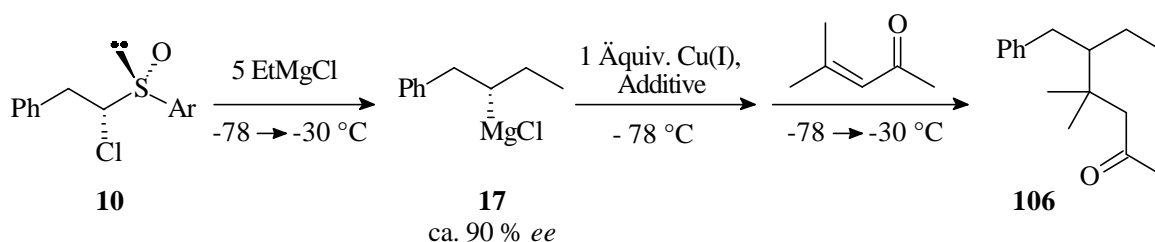
1. Die Transmetallierung verläuft über einen SET-Prozeß, wobei die intermediäre Bildung eines Alkyl-Radikals  $R\cdot$  zu einer Auslöschung der Stereoinformation führt.
2. Die gebildete Organokupfer-Spezies ist unter den gewählten Temperaturbedingungen konfiguratativ nicht stabil.
3. Die Abfangreaktion der Organokupfer-Spezies verläuft über einen SET-Prozeß.

Im folgenden sollen diese Möglichkeiten überprüft werden.

### B) Variation der Kupfer(I)-Quelle:

Nach Beobachtung vollständiger Racemisierung bei der Transmetallierung der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** bei Verwendung von  $\text{CuBr}\cdot\text{P}(\text{n-Bu})_3$  sollte zunächst eine Variation der eingesetzten Kupfer(I)-Spezies und Additive klären, ob das Eintreten von Racemisierung auch mit anderen Kupfer(I)-Quellen beobachtet wird. Zu diesem Zweck sollte der Versuch mit Mesityloxid als Elektrophil mit verschiedenen Kupfer(I)-Quellen wiederholt werden. Die enantiomerenangereicherte Grignard-Verbindung **17** wurde mit ca. 90 % *ee* entsprechend wie beim ersten Versuch hergestellt und anschließend bei  $-78^\circ\text{C}$  ein Äquiv. der in Tabelle 15 aufgeführten Kupfer(I)-Quellen hinzugegeben<sup>a</sup>. Die weitere Versuchsdurchführung war entsprechend wie beim ersten Versuch (Schema 58). Die erhaltenen Ausbeuten und die Ergebnisse der HPLC-Analyse des Abfangproduktes **106** sind in Tabelle 15 zusammengefaßt.

Schema 58:



<sup>a</sup> Um einen Einfluß von anderen Übergangsmetallen, die in den Kupfer(I)-Salzen oder im EtMgCl in der Regel als Verunreinigungen vorhanden sind, auszuschließen, wurde das für die Herstellung der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** benötigte EtMgCl aus hochreinem Mg (99.99 %ig) hergestellt und jeweils hochreine Kupfer(I)-Salze (99.999 %ig) eingesetzt.

Tabelle 15: (2-Th = 2-Thienyl)

Nr.	Cu(I)-Quelle, Additive	Ausbeute von <b>106</b>	<i>ee</i> von <b>106</b>
1	CuCN·2 LiCl <sup>[77a]</sup>	5 %	0 %
2	CuCN, BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> <sup>[77b]</sup>	80 %	0 %
3	CuBr·SMe <sub>2</sub> <sup>[77c]</sup>	55 %	0 %
4	(2-Th-CuCN)Li <sup>[77d]</sup> , BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	78 %	0 %

Obwohl vor allem bei BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>-Zusatz befriedigende Ausbeuten von **106** erhalten werden konnten, lag das Produkt **106** in allen vier Fällen als Racemat vor. Dieses Ergebnis zeigt, daß der Verlust der Stereoinformation nicht nur mit CuBr·P(*n*-Bu)<sub>3</sub> beobachtet wird, sondern unabhängig von der Art der eingesetzten Kupfer(I)-Quelle stattfindet.

### C) Variation des Abfangelektrophils:

Die beobachtete Racemisierung bei der Reaktionssequenz Transmetallierung der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung auf Kupfer(I) und anschließender Abfangreaktion kann bei der Reaktion der Organokupfer-Spezies mit dem Elektrophil eintreten. Um dies zu überprüfen, sollten anstelle des bisher verwendeten Mesityloxids andere Elektrophile eingesetzt werden. Als Elektrophile boten sich Benzoylchlorid, Phenylpropionsäureethylester, Methoxypropadien und Allylchlorid an, da bekannt ist, daß sie alle in guten Ausbeuten mit sekundären Organokupfer-Verbindungen vor Erreichen der Zersetzungstemperatur der Organokupfer-Verbindungen (ca. -30 °C) reagieren<sup>[78]</sup>. Als Kupfer(I)-Quellen sollten die fünf Komplexe bzw. Salze verwendet werden, die auch beim Mesityloxid als Abfangreagenz verwendet worden waren (Tabelle 16). Die enantiomerenangereicherte Grignard-Verbindung **17** wurde für alle Versuche analog den Versuchen mit Mesityloxid in Et<sub>2</sub>O/Toluol mit ca. 90 % *ee* hergestellt und anschließend 1 Äquiv. der jeweiligen Kupfer(I)-Spezies bei 78 °C zugegeben. Anstelle des Mesityloxids wurden dann die verschiedenen Elektrophile eingesetzt, wobei im Fall von Benzoylchlorid, Methoxypropadien und Allylchlorid jeweils die Reaktionslösung auf -30 °C erwärmt wurde. Im Fall von Phenylpropionsäureethylester wurde die Reaktionslösung nur auf -60 °C aufgetaut und anschließend 3 h bei dieser Temperatur gerührt<sup>a</sup> (Schema 59). Die erhaltenen Ausbeuten und die Ergebnisse der HPLC-Analysen der Abfangprodukte sind in Tabelle 16 zusammengefaßt.

<sup>a</sup> Bei diesen Temperaturen erhält man ausschließlich das (Z)-Isomer.

Schema 59:

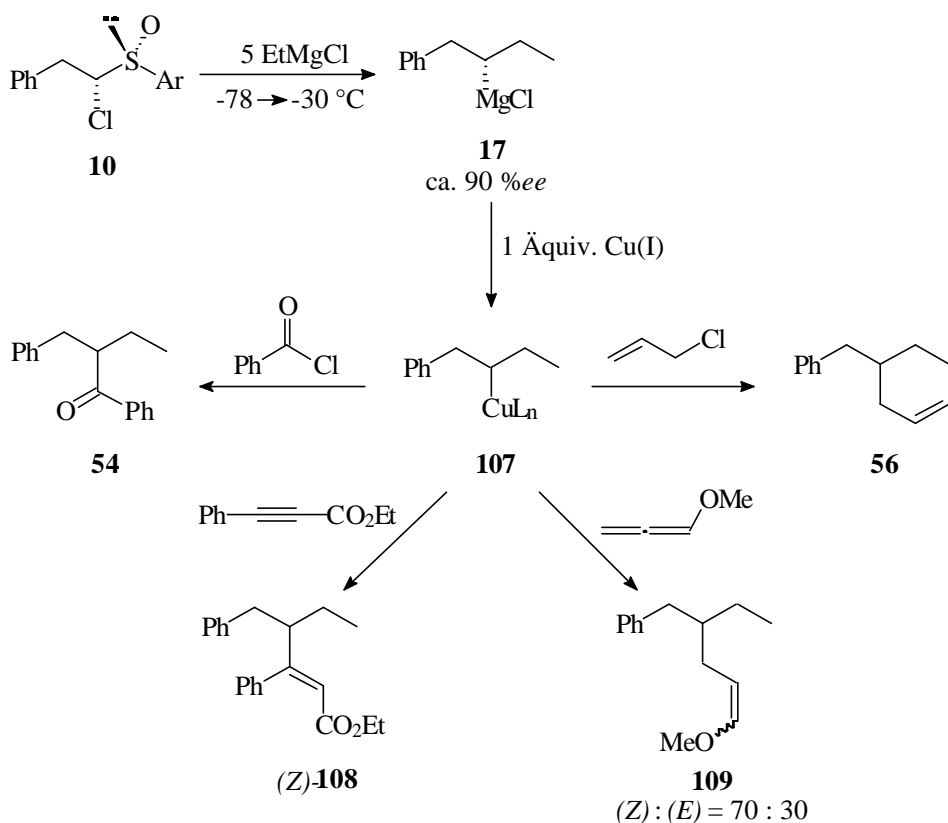


Tabelle 16:

Nr.	Cu(I)-Quelle	Keton <b>54</b>		(Z)-Ester <b>108</b>		Enoether <b>109</b> <sup>A</sup>		Olefin <b>56</b>	
		Aus- beute	ee	Aus- beute	ee	Aus- beute	ee	Aus- beute	ee <sup>B</sup>
1	$\text{CuBr}\cdot\text{P}(n\text{-Bu})_3$	78 %	0 %	80 %	0 %	80 %	0 %	78 %	0 %
2	$\text{CuCN}\cdot 2 \text{ LiCl}$	88 %	0 %	81 %	0 %	76 %	0 %	85 %	0 %
3	$\text{CuCN}$	79 %	0 %	75 %	0 %	73 %	0 %	80 %	0 %
4	$\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$	82 %	0 %	88 %	0 %	85 %	0 %	76 %	0 %
5	$(2\text{-Th-CuCN})\text{Li}$	77 %	0 %	73 %	0 %	79 %	0 %	75 %	0 %

<sup>A</sup> Ausbeute des Z-E-Gemisches (Z : E = 70 : 30 laut  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse); ee des (Z)-Isomers, welches sich durch Säulenchromatographie isolieren ließ.

<sup>B</sup> Die ee-Bestimmung erfolgte nach Ozonolyse von **56**, Spaltung des Ozonids zur Säure, Veresterung zum Ethylester **58** (vgl. Kap. 3.2.3).

Wie die Ergebnisse in Tabelle 16 zeigen, konnten die jeweiligen Abfangprodukte der vier verwendeten Elektrophile mit Ausbeuten > 70 % erhalten werden, und zwar immer als Racemate laut HPLC-Analyse<sup>a</sup>. Aufgrund der Bandbreite der getesteten Elektrophile lässt sich

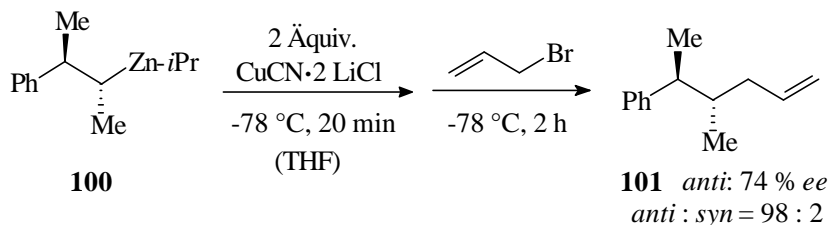
<sup>a</sup> Auch bei den analog in THF durchgeführten Reaktionen wurden ausschließlich racemische Produkte erhalten.

vermuten, daß der Verlust der Stereoinformation nicht bei der Abfangreaktion mit dem Elektrophil, sondern bereits zu einem früheren Zeitpunkt erfolgt. In Frage kommt zum einen eine konfigurative Instabilität der gebildeten Kupfer(I)-Spezies unter den gewählten Reaktionsbedingungen. Zum anderen kann der Verlust der Stereoinformation bereits bei der Transmetallierung der Grignard-Verbindung auf das Kupfer stattgefunden haben.

#### D) Konfigurative Stabilität der Organokupfer-Spezies:

Was ist über die konfigurative Stabilität von sekundären Organokupfer(I)-Spezies bekannt? Ausgehend von dem Beispiel der Transmetallierung der chiralen Organozink-Verbindung **100**<sup>[74a]</sup> (Schema 60, vgl. auch Schema 54) scheinen solche Kupfer(I)-Spezies bei -78 °C längere Zeit konfiguratativ stabil zu sein<sup>a</sup>.

Schema 60:

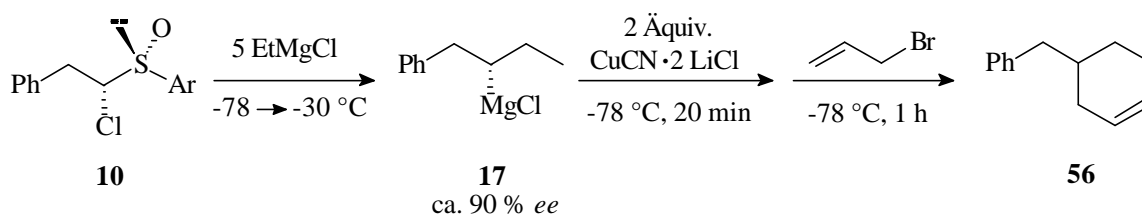


Um Anhaltspunkte dafür zu erhalten, ob eine konfigurative Instabilität der gebildeten Organokupfer-Spezies für die beobachtete Racemisierung bei Einsatz der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** verantwortlich ist, wurde ein Versuch analog wie bei der Transmetallierung der Organozink-Spezies **100** durchgeführt. Dazu wurde die Grignard-Verbindung **17** aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv. EtMgCl in THF durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C mit ca. 90 % *ee* hergestellt. Bei -78 °C wurden 2 Äquiv. CuCN·2 LiCl hinzugegeben und 20 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor bei -78 °C die Zugabe von Allylbromid erfolgte. Nach 2 h bei -78 °C wurde das Olefin **56** in einer Ausbeute von 76 % als Racemat erhalten (Schema 61)<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Es ist zu berücksichtigen, daß sich die formalen Gegenkationen <sup>+</sup>Zn-*i*Pr und <sup>+</sup>MgCl bei der Transmetallierung der Organozink-Verbindung **100** und dem Grignard-Reagenz **17** auf Cu(I) unterscheiden. Bekannt ist, daß die Lewis-Acidität des neben dem Cuprat vorliegenden Gegenkations für die Reaktivität des Cuprats von Bedeutung ist<sup>[73]</sup>, wobei vermutlich die Koordination des Gegenkations am organische Rest des Cuprats entscheidend ist. Es läßt sich daher annehmen, daß sich eine unterschiedliche Lewis-Acidität der Gegenkationen auch auf die konfigurative Stabilität der Organokupfer-Spezies auswirken sollte.

<sup>b</sup> Auch die analoge Versuchsdurchführung bei -90 °C führte zu racemischem Produkt **56**. (Für die *ee*-Best. von **56** s. Tabelle 16, Fußnote B).

Schema 61:



Eine konfigurate Instabilität der gebildeten Organokupfer-Spezies ist nach dem Vergleichsexperiment als Ursache für die beobachtete Racemisierung äußerst unwahrscheinlich. Es ist eher davon auszugehen, daß der Verlust der Stereoinformation bereits während der Transmetallierung stattfindet. Dabei läßt sich als Grund für die Racemisierung annehmen, daß die Bildung der Monorganokupfer(I)-Spezies vom Typ R-Cu über einen SET-Schritt abläuft, wobei die intermediäre Bildung von Alkyl-Radikalen zu einer vollständigen Auslöschung der Stereoinformation führt.

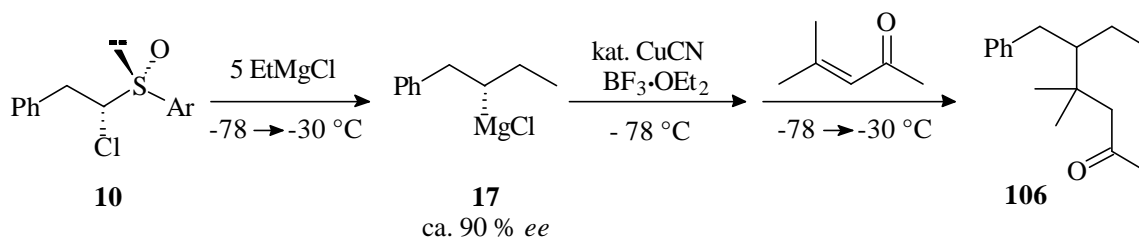
#### E) Katalytischer Einsatz von Kupfer(I):

Die bisherigen experimentelle Befunde lassen vermuten, daß die beobachtete Racemisierung bei der formalen Übertragung der chiralen Alkyl-Gruppe vom Grignard-Reagenz auf das Kupfer(I) stattfindet. Erinnern wir uns an das zu Anfang des Kapitels diskutierte Beispiel der Transmetallierung der 2-*endo*-Norbornylmagnesium-Verbindung **6** (vgl. Schema 55): Dort wurde im stöchiometrischen Fall, bei dem eine Monorganokupfer(I)-Spezies vom Typ R-Cu gebildet werden sollte, ebenfalls ein Verlust der Stereoinformation beobachtet. Im katalytischen Fall, bei dem Cuprate höherer Ordnung vom Typ  $\text{R}_2\text{CuCN}(\text{MgCl})_2$  oder  $\text{R}_n\text{CuCN}(\text{MgCl})_n$  ( $n > 2$ ) vorliegen sollten, wurde hingegen ein teilweiser Erhalt der Stereoinformation gefunden. Es stellt sich die interessante Frage, ob auch bei der Transmetallierung der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** unter katalytischen Bedingungen ein Erhalt der Stereoinformation beobachtet wird.

Als Testversuch sollte eine Reaktion unter Verwendung von 0.50 Äquiv. CuCN, 1 Äquiv.  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ <sup>a</sup> und Mesityloxid als Abfangreagenz durchgeführt werden. Die Herstellung der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* in  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol und die Versuchsdurchführung waren analog wie im stöchiometrischen Fall (Schema 62).

<sup>a</sup> Das System CuCN/ $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  wurde gewählt, da damit die höchste Ausbeute von **106** erhalten wurde (vgl. Tabelle 15).

Schema 62:



Das Produkt **106** wurde nun mit einem kleinen Enantiomerenüberschuß von 12 % laut HPLC-Analyse erhalten<sup>a</sup>. Wie ist dieses überraschende Ergebnis zu erklären? Für eine Erläuterung könnte eine Untersuchung nützlich sein, ob und wie sich eine weitere Verkleinerung der Cu(I)-Menge auf den erhaltenen Enantiomerenüberschuß auswirkt. Deshalb wiederholte man den Versuch analog mit 0.10 und 0.05 Äquiv. CuCN. Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse des Produktes **106** sind zum Vergleich in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17:

Nr.	Äquiv. CuCN	Ausbeute an <b>106</b>	ee von <b>106</b>
1 <sup>A</sup>	1.00	80 %	0 %
2	0.50	75 %	12 %
3	0.10	70 %	30 %
4	0.05	50 %	34 %

<sup>A</sup> aus Tabelle 15, Eintrag Nr. 2.

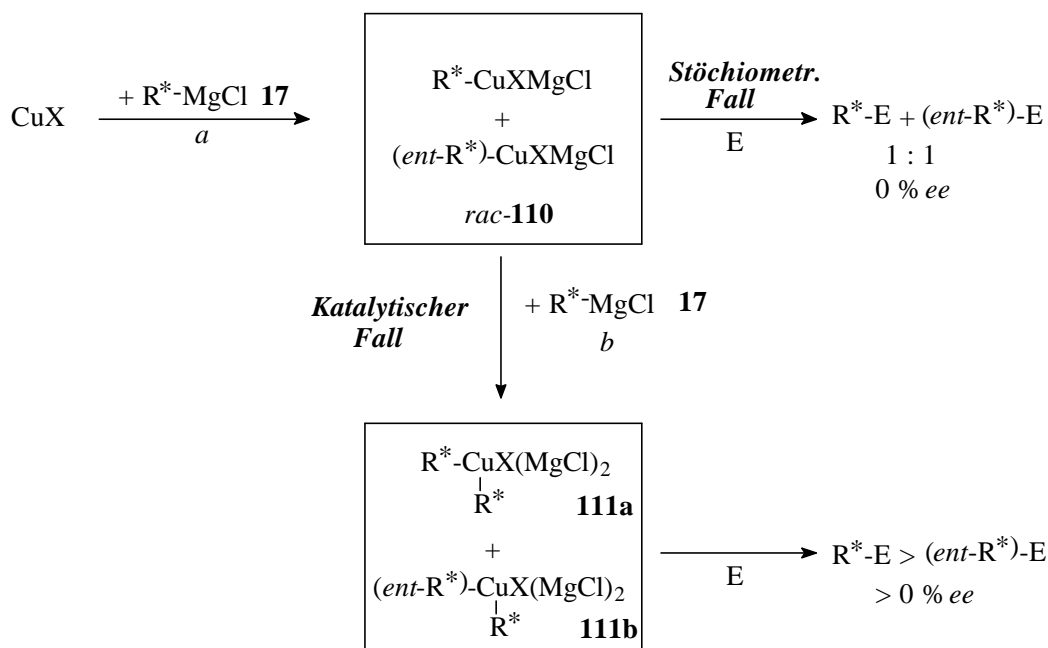
Obwohl die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse alle unter 35 % liegen, läßt sich doch ein Trend erkennen: Bei Verringerung der vorhandenen Menge des Kupfercyanids nimmt der Enantiomerenüberschuß von **106** zu. Da die Ausbeute von **106** gleichzeitig stark abnimmt, wurde auf eine weitere Verkleinerung der Kupfer-Menge verzichtet.

## F) Diskussion der Ergebnisse:

Wie läßt sich der vollständige Verlust der Stereoinformation bei Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** auf Kupfer(I) im stöchiometrischen Fall, dagegen ein teilweiser Erhalt im katalytischen Fall erklären? Möglich ist z. B. folgender Erklärungsansatz (Schema 63):

<sup>a</sup> Die sekundäre Grignard-Verbindung **17** reagiert ohne Cu(I)-Zusatz unter diesen Bedingungen nicht mit Mesityloxid, wie ein Kontrollexperiment ergab.

Schema 63:



a: Völliger Verlust der Stereoinformation (SET-Prozeß via R)

b: Erhalt der Stereoinformation (polarer Prozeß)

Nimmt man an, daß die Transmetallierungsreaktion der Grignard-Verbindung **17** auf Cu(I) unter vollständigem Verlust der Stereoinformation *via* SET-Prozeß stattfindet, so sollte dies zu einer racemischen Organokupfer(I)-Spezies **110** führen. Im stöchiometrischen Fall wird diese racemische Spezies mit dem Elektrophil E abgefangen und das Produkt R-E folglich als Racemat erhalten. Im katalytischen Fall ist aber noch weitere enantiomerenreine Grignard-Verbindung **17** in der Reaktionslösung vorhanden, die mit **110** unter Bildung der Diorganokupfer(I)-Verbindung **111** reagieren kann. Erfolgt nun die Alkylübertragung auf die Monoorganokupfer-Spezies **110** unter Erhalt der Stereoinformation von R\* über einen polaren Prozeß, so führt dies beispielsweise zu Kupfer-Spezies wie **111a** und **111b**. Das Abfangprodukt R-E dieser Spezies sollte aus statistischen Gründen aber nicht vollständig racemisch sein, da die Übertragung von R\* häufiger als von (ent-R\*) stattfinden sollte. Dies steht mit dem experimentellen Befund in Einklang. Die Bildung von Cupraten vom Typ  $\text{R}_n\text{CuX}(\text{MgCl})_n$  ( $n > 2$ ) bei Verringerung der vorhandenen Kupfer-Menge sollte dann bei Übertragung weiterer Alkyl-Reste über einen polaren Prozeß ebenfalls aus statistischen Gründen zu höheren Enantiomerenüberschüssen beim Abfangprodukt führen.

Als Grund für eine stärkere Beteiligung eines polaren Mechanismus bei der Alkyl-Übertragung auf eine Kupfer(I)-Spezies vom Typ  $\text{RCuXMgCl}$  **110** im Vergleich zu CuX ist eine Abnahme der Elektronenakzeptorfähigkeit der Kupfer(I)-Spezies bei Austausch eines stärker elektronegativen X-Liganden gegen eine weniger stark elektronegative Alkyl-Gruppe zu diskutieren<sup>a</sup>.

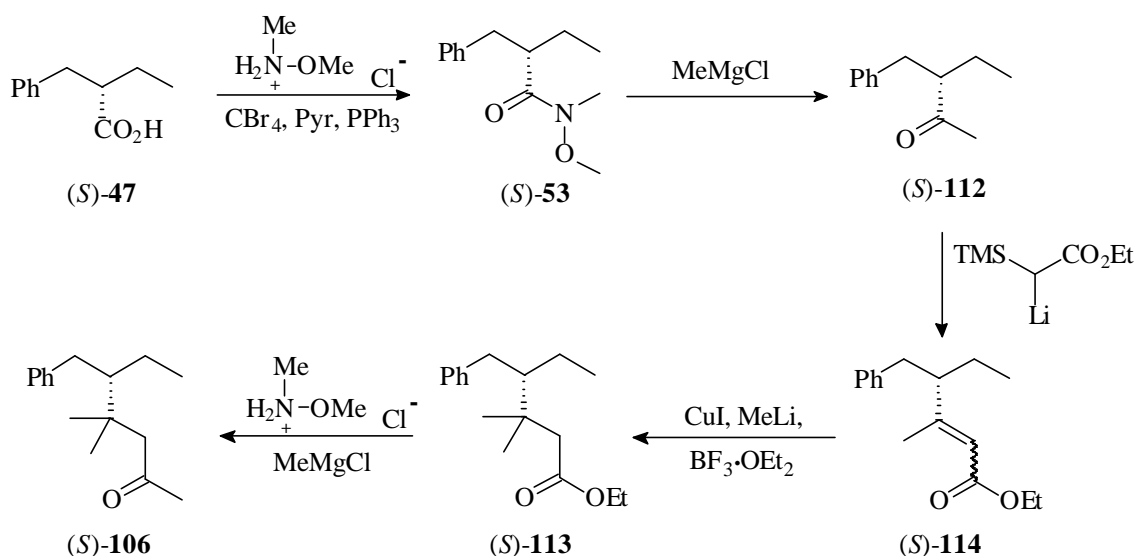
<sup>a</sup> Zum Vergleich (für X = CN): Gruppenelektronegativität von -CN: 3.21<sup>[10a]</sup>, von -Et: 2.48<sup>[10a]</sup>.



### G) Bestimmung der Absolutkonfiguration des Überschußenantiomers von **106**:

Nachdem bei der Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** unter katalytischem Einsatz von Kupfer(I) kleine Enantiomerenüberschüsse ( $< 35\%$ ) beim Abfangprodukt **106** erhalten wurden, stellt sich die interessante Frage, welche Absolutkonfiguration das Überschußenantimer von **106** besitzt. Zur Klärung dieses Sachverhaltes wurde eine Vergleichsprobe von **106** mit bekannter absoluter Konfiguration hergestellt (Schema 64).

Schema 64:



Dazu wurde ausgehend von (S)-2-Benzylbutansäure **47** (98 % *ee* laut HPLC-Analyse) das (S)-Weinreb-Amid **53** in einer Ausbeute von 80 % hergestellt (vgl. Kap. 3.2.2) und dieses anschließend mit Methylmagnesiumchlorid zum (S)-Methylketon **112** in einer Ausbeute von 75 % (89 % *ee* laut HPLC-Analyse) umgesetzt. Anschließende Peterson-Olefinierung<sup>[79]</sup> mit lithiiertem (Trimethylsilyl)-essigsäureethylester lieferte den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten (S)-Ester **114** in einer Ausbeute von 80 % als Diastereomengemisch mit *E* : *Z* von 58 : 42 laut  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse<sup>a</sup>. Nach einer kupfervermittelten 1,4-Addition wurde der gesättigte (S)-Ester **113** in einer Ausbeute von 15 % erhalten, der über *in situ* gebildetes Weinreb-Amid<sup>[82]</sup> in das (S)-Methylketon **106** in einer Ausbeute von 68 % (88 % *ee* laut HPLC-Analyse) überführt werden konnte.

Wie der Vergleich der Vorzeichen der optischen Drehwerte und der HPLC-Retentionszeiten zeigt, besitzt das Überschußenantimer von **106** bei den Versuchen mit der sekundären Grignard-Verbindung **17** (S)-Konfiguration, d. h. die Reaktionen mit katalytischem Einsatz von Kupfer(I) sind unter teilweiser Retention der Konfiguration verlaufen.

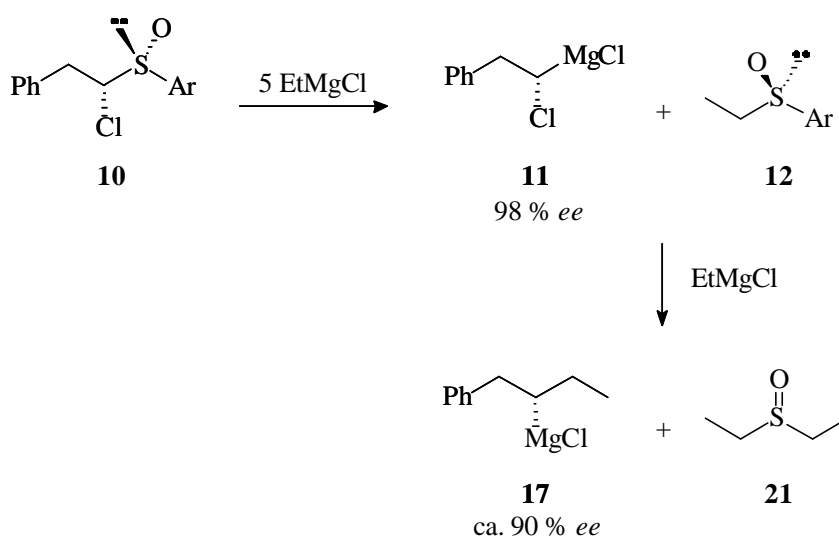
<sup>a</sup> Weder durch eine Wittig-<sup>[80]</sup> noch eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion<sup>[81]</sup> konnte direkt das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Methyl-Keton erhalten werden.

## H) Abschlußbemerkungen:

Zusammenfassend ergibt die Untersuchung der Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** (ca. 90 % *ee*) auf Kupfer(I), daß sowohl bei Variation der Kupfer(I)-Quellen als auch der Abfangreagenzien im stöchiometrischen Fall immer racemische Produkte erhalten werden. Im katalytischen Fall hingegen kann in Abhängigkeit von der eingesetzten Kupfer(I)-Menge ein Überschuß des (*S*)-Produktes **106** von < 35 % erhalten werden. Aufgrund der experimentellen Befunde ist zu vermuten, daß die Bildung der Organokupfer-Spezies vom Typ R-Cu über einen SET-Schritt abläuft, wobei die intermediär gebildeten Alkyl-Radikale zu einer vollständigen Auslöschung der Stereoinformation führen.

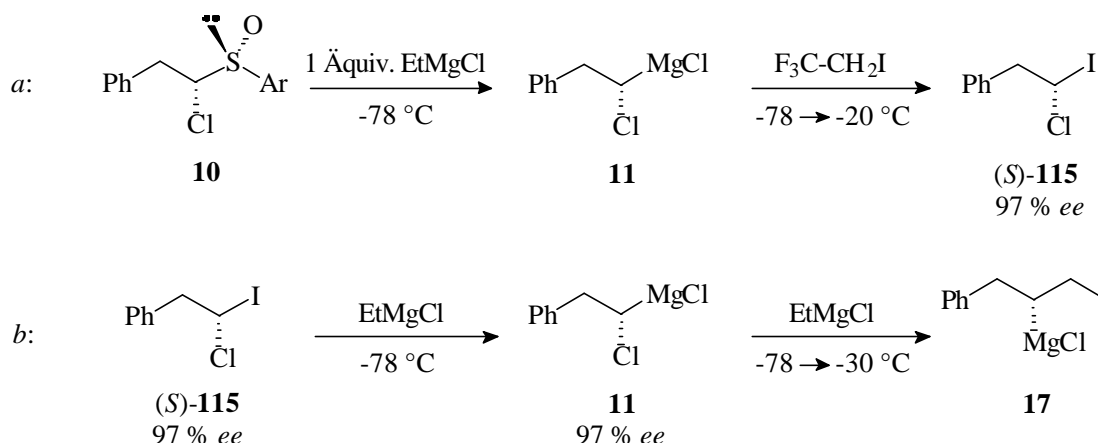
Es stellt sich die Frage, ob ein solcher Reaktionsverlauf generell bei der Transmetallierung von Grignard-Reagentien auf Kupfer postuliert werden kann. Dabei ist zu beachten, daß aufgrund der Herstellungsmethode der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** durch die Sequenz Sulfoxid-Magnesium-Austausch mit nachfolgender Carbenoid-Homologisierung (Schema 65) Diethylsulfoxid (**21**) als Koprodukt in der Lösung vorhanden ist (vgl. Kap. 2.1).

Schema 65:



Eine Beeinflussung des Reaktionsmechanismus durch das Sulfoxid ist zwar unwahrscheinlich, aber nicht völlig auszuschließen. Um zu einer allgemeingültigeren Aussage zu gelangen, wäre es hilfreich, wenn man das Sulfoxid aus der Reaktionslösung vor Zugabe des Kupfers entfernen könnte. Diese Idee läßt sich über einen Umweg über die enantiomerenreine (*S*)-1-Chlor-1-iodverbindung **115**<sup>[6c]</sup> realisieren: Die (*S*)-1-Chlor-1-iodverbindung **115** kann durch Reaktion der enantiomerenreinen  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** mit 2,2,2-Trifluorethyljodid mit 97 % *ee* hergestellt und isoliert werden<sup>[6c]</sup> (Schema 66, a).

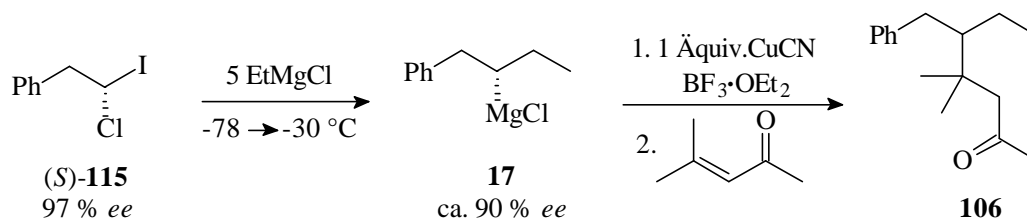
Schema 66:



Aus **(S)-115** ist es durch einen Iod-Magnesium-Austausch möglich, wieder die  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** enantiomerenrein zu erzeugen<sup>[6c]</sup>, wobei nun kein Sulfoxid als Koprodukt in der Lösung vorhanden ist. Bei Verwendung eines Überschusses an EtMgCl ist somit durch Iod-Magnesium-Austausch und nachfolgender Carbenoid-Homologisierung die enantiomeren-angereicherte Grignard-Verbindung **17** ohne Sulfoxid in der Reaktionslösung zugänglich (Schema 66, b). Die anschließende Transmetallierung auf Kupfer läßt dann eine gesicherte Aussage zu, ob das Sulfoxid einen Einfluß auf den Reaktionsverlauf hat.

Für diesen Kontrollversuch wurde konkret aus der **(S)-1-Chlor-1-iodverbindung 115**<sup>[6c]</sup> mit 5 Äquiv. EtMgCl in einem Et<sub>2</sub>O/Toluol-Gemisch von 65 : 35 durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C die sekundäre Grignard-Verbindung **17** mit etwa 90 % *ee* hergestellt<sup>a</sup>. Anschließend wurden 1 Äquiv. festes CuCN, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> und Mesityloxid zugegeben analog dem Versuch, bei dem die Grignard-Verbindung **17** aus dem Sulfoxid **10** hergestellt wurde (Schema 67).

Schema 67:



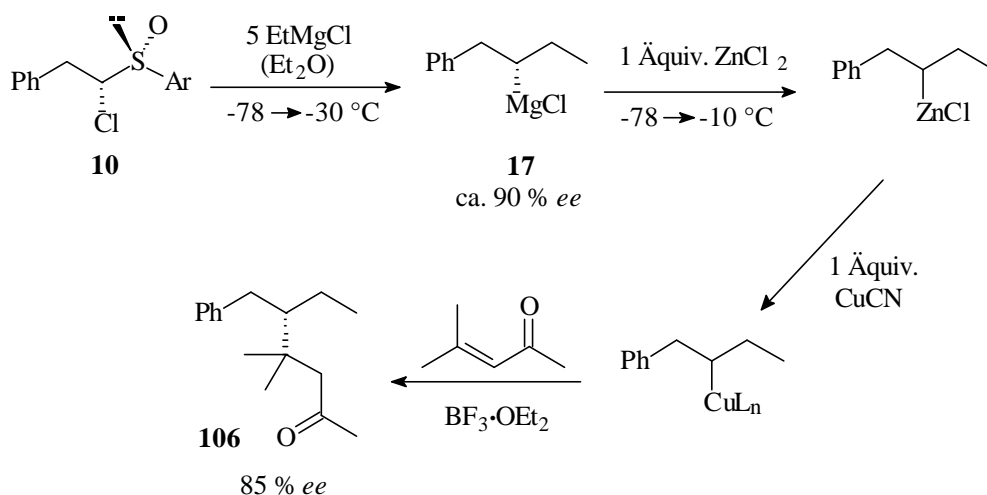
Das Abfangprodukt **106** konnte anschließend in einer Ausbeute von 78 % in Form eines Racemats laut HPLC-Analyse erhalten werden. Dieses Ergebnis schließt damit einen Einfluß des Sulfoxids auf die beobachtete Racemisierung bei Transmetallierung der enantiomeren-

<sup>a</sup> Bei der Abfangreaktion der auf diesem Weg erzeugten Grignard-Verbindung **17** mit Phenylisothiocyanat wurde das Thioamid **31** mit einem Enantiomerenüberschuß von 88 % laut HPLC-Analyse erhalten.

angereicherten Grignard-Verbindung **17** auf Kupfer(I) aus und erlaubt eine Verallgemeinerung der gefundenen Ergebnisse.

Die bei der Transmetallierung von chiralen Organomagnesium-Reagenzien auf Kupfer auftretende Racemisierung wird offenbar bei der Transmetallierung von chiralen Organozink-Verbindungen nicht beobachtet, wie das zu Anfang des Kapitels angeführte Beispiel zeigt<sup>[74a]</sup> (vgl. Schema 54). Eine interessante Frage ist nun, ob nach Überführung der Grignard-Verbindung **17** in das entsprechende Organozink-Reagenz die Transmetallierung auf Kupfer unter Erhalt der Stereoinformation gelingt. Zur Klärung dieser Frage wurde die enantiomerenangereicherte Grignard-Verbindung **17** aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** in einem Et<sub>2</sub>O/Toluol-Gemisch von 65 : 35 mit 5 Äquiv. EtMgCl durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C hergestellt. Anschließend gab man 1 Äquiv. wasserfreies ZnCl<sub>2</sub> hinzu und ließ die Reaktionslösung auf -10 °C auftauen. Bei -78 °C wurde dann 1 Äquiv. CuCN, 1 Äquiv. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> und anschließend Mesityloxyd hinzugegeben und die Reaktionslösung auf -30 °C erwärmt (Schema 68).

Schema 68:



Das Abfangprodukt **106** konnte nach dieser Reaktionssequenz in einer Ausbeute von 85 % erhalten werden, und zwar mit einem Überschuß des (S)-Enantiomers von 85 % laut HPLC-Analyse<sup>a</sup>. Dieses Ergebnis zeigt, daß offenbar die Transmetallierung einer Organozink-Verbindung nach einem anderen Mechanismus abläuft als die Transmetallierung der entsprechenden Grignard-Verbindung: Während man für die Transmetallierung einer (sekundären) Organozink-Verbindung einen weitgehend polaren Reaktionsverlauf annehmen

<sup>a</sup> Die Bestimmung der Absolutkonfiguration des Überschußenantiomers von **106** erfolgte durch einen Vergleich der Vorzeichen der optischen Drehwerte und der HPLC-Retentionszeiten mit der Vergleichssubstanz mit (S)-Konfiguration (88 % ee laut HPLC-Analyse, Herstellung s. Schema 64).

muß, läßt sich für die Transmetallierung einer (sekundären) Organomagnesium-Verbindung ein radikalischer Reaktionsverlauf über einen SET-Schritt postulieren. Daß Organomagnesium-Reagenzien im Vergleich zu Organozink-Verbindungen eine höhere Tendenz zum Ein-Elektronen-Transfer aufweisen sollten, erscheint aufgrund des höheren ionischen Anteils der Kohlenstoff-Metall-Bindung plausibel<sup>a</sup>.

Fassen wir abschließend die Ergebnisse dieser Untersuchung zusammen: Die Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** (ca. 90 % *ee*) auf Kupfer(I) führt unter stöchiometrischen Bedingungen unabhängig von der verwendeten Kupfer(I)-Quelle und dem Abfangreagenz zu racemischen Produkten. Bei Einsatz von katalytischen Mengen an Kupfer(I) werden die Abfangprodukte mit kleinen Enantiomerenüberschüssen (< 35 % *ee*) erhalten. Nach vorgeschalteter Transmetallierung der Grignard-Verbindung **17** auf Zink(II) und anschließender Transmetallierung der gebildeten Organozink-Verbindung auf Kupfer(I) unter stöchiometrischen Bedingungen wird eine weitgehende Retention der Stereoinformation beobachtet (85 % *ee* beim Abfangprodukt). Aufgrund der experimentellen Befunde ist anzunehmen, daß der Verlust der Stereoinformation durch einen SET-Prozeß bei der Alkylübertragung vom Grignard-Reagenz auf das Kupfer(I) stattfindet.

---

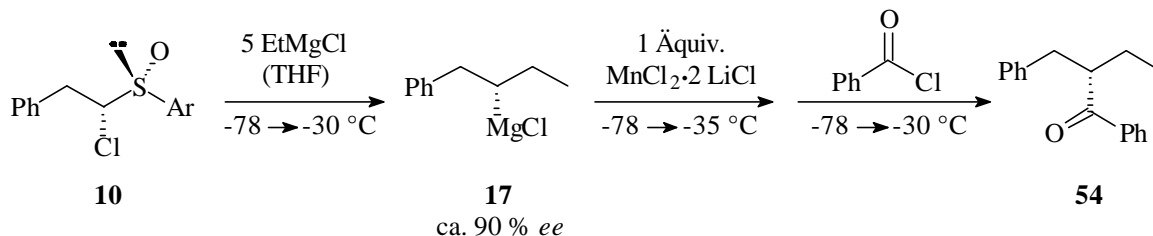
<sup>a</sup> Leider konnten in der Literatur keine vergleichenden Daten für die Oxidationspotentiale von Organomagnesium- und Organozink-Verbindungen gefunden werden.

### 3.6.4 Transmetallierung auf Mangan

Neben Organokupfer-Verbindungen haben auch Organomangan-Reagentien zur selektiven C-C-Bindungsknüpfung große Bedeutung erlangt<sup>[83]</sup>, wobei ein entscheidender Vorteil gegenüber den entsprechenden Organokupfer-Verbindungen die meist größere thermische Stabilität der Organomangan-Reagentien ist. Im folgenden soll nun untersucht werden, ob die Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** (ca. 90 % *ee*) auf Mangan(II) unter weitgehendem Erhalt der Stereoinformation möglich ist.

Für einen ersten orientierenden Versuch sollte als Elektrophil Benzoylchlorid eingesetzt werden, da von Organomangan-Verbindungen bekannt ist, daß sie mit Säurechloriden in sehr guten Ausbeuten unter Bildung von Ketonen reagieren<sup>[83]</sup>. Als Mn(II)-Quelle bot sich der in THF lösliche  $\text{MnCl}_2 \cdot 2 \text{ LiCl}$ -Komplex<sup>[83]</sup> an. Die sekundäre Grignard-Verbindung **17** wurde für diesen Versuch mit ca. 90 % *ee* aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** in THF mit 5 Äquiv.  $\text{EtMgCl}$  durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C hergestellt und bei -78 °C 1 Äquiv.  $\text{MnCl}_2 \cdot 2 \text{ LiCl}$  hinzugegeben. Zur Vervollständigung der Transmetallierung ließ man die Reaktionslösung auf -35 °C auftauen und einige Minuten bei dieser Temperatur rühren, bevor bei -78 °C das Benzoylchlorid zugegeben und die Reaktionslösung langsam auf -30 °C erwärmt wurde (Schema 69).

Schema 69:



Das Phenylketon **54** wurde anschließend in einer Ausbeute von 85 % und mit einem Enantiomerenüberschuß von 55 % laut HPLC-Analyse erhalten. Der Vergleich der Vorzeichen der optischen Drehwerte und der HPLC-Retentionszeiten mit dem (*S*)-Keton **54** (90 % *ee*, Kap. 3.2.2) zeigt, daß das (*S*)-Enantiomer von **54** im Überschuß vorliegt. Dies bedeutet, daß die Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** auf Mangan(II) mit anschließender Abfangreaktion unter teilweiser Retention der Stereoinformation abgelaufen ist. Als Grund für den teilweisen Verlust der Stereoinformation kommen analog wie bei der Untersuchung der Transmetallierung von **17** auf Kupfer(I), wo ein vollständiger Verlust der Stereoinformation beobachtet wurde (Kap. 3.6.3), folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Die Beteiligung eines SET-Prozesses bei der Transmetallierungsreaktion, wobei die intermediäre Bildung eines Alkyl-Radikals  $R\cdot$  zu einem Verlust der Stereoinformation führt.
  2. Die konfigurative Instabilität der gebildeten Organomangan-Spezies.
  3. Die Beteiligung eines SET-Prozesses bei der Abfangreaktion der Organomangan-Spezies.
- Im folgenden sollen diese Möglichkeiten näher untersucht werden.

#### A) Variation der Mangan(II)-Quelle und des Lösungsmittels:

Nachdem beim ersten Experiment zur Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** auf Mangan(II) mit  $\text{MnCl}_2 \cdot 2 \text{ LiCl}$  das Produkt **54** nur mit 55 % *ee* erhalten wurde, sollte zunächst untersucht werden, ob ein ähnliches Ergebnis auch mit anderen Mangan(II)-Quellen gefunden wird. Der Versuch sollte daher analog mit  $\text{MnCl}_2$  ohne LiCl-Zusatz und  $\text{MnI}_2$  wiederholt werden. Die Herstellung der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* in THF und die weitere Versuchsdurchführung waren jeweils entsprechend wie beim ersten Versuch (Schema 70). Die erhaltenen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse von **54** (jeweils des (*S*)-Enantiomers laut HPLC-Analyse) sind in Tabelle 18 zusammengefaßt.

Schema 70:

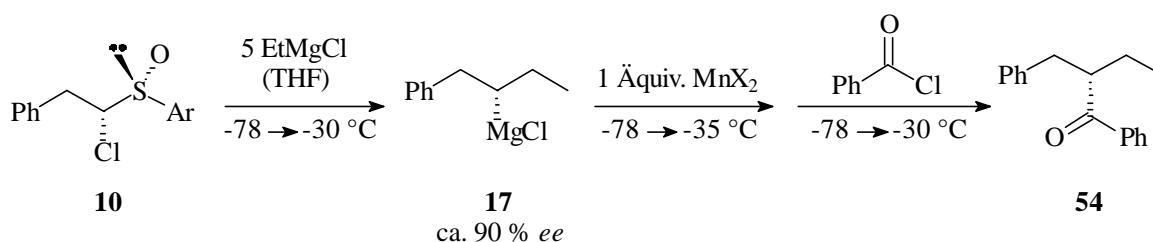


Tabelle 18:

Nr.	$\text{MnX}_2$	Ausbeute von <b>54</b>	<i>ee</i> von <b>54</b> laut HPLC
1 <sup>A</sup>	$\text{MnCl}_2 \cdot 2 \text{ LiCl}$	85 %	55 %
2	$\text{MnCl}_2$	78 %	53 %
3	$\text{MnI}_2$ <sup>B</sup>	80 %	55 %

<sup>A</sup> Ergebnis des ersten Versuchs.

<sup>B</sup> Der Versuch wurde mit hochreinem  $\text{MnI}_2$  (99.99 % ig) durchgeführt.

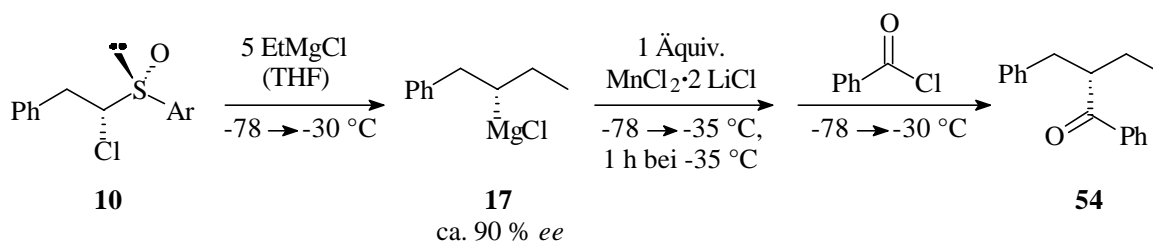
Wie die Ergebnisse zeigen, wird in allen Fällen ein Enantiomerenüberschuß von etwa 55 % erhalten. Diese erstaunlich gute Übereinstimmung zeigt deutlich, daß der teilweise Verlust der Stereoinformation unabhängig von der Anwesenheit von LiCl und der Art des Halogenids des eingesetzten  $\text{MnX}_2$  ist. Außerdem zeigt der Versuch mit 99.99 % igem  $\text{MnI}_2$ , daß Übergangsmetallspuren wie Fe- oder Cu-Verbindungen, die in der Regel als Verunreinigungen in Mn-Verbindungen vorhanden sind, nicht für die teilweise Racemisierung verantwortlich sind.

Um einen Lösungsmiteleinfluß zu überprüfen, sollte der Versuch mit  $\text{MnCl}_2$  in einem anderen Lösungsmittel als THF durchgeführt werden. Dazu wurde die enantiomeren-angereicherte Grignard-Verbindung **17** aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv.  $\text{EtMgCl}$  in einem  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol-Gemisch von 65 : 35 durch Auftauen der Reaktionslösung von  $-78^\circ\text{C}$  auf  $-30^\circ\text{C}$  mit ca. 90 % *ee* generiert. Die weitere Versuchsdurchführung war analog wie beim Versuch mit  $\text{MnCl}_2$  in THF. Anschließend wurde das Phenylketon **54** in einer Ausbeute von 75 % mit einem Überschuß des (S)-Enantiomers von 56 % *ee* erhalten (in THF: 53 % *ee*). Sowohl in THF als auch in dem  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol-Gemisch wurde somit ein nahezu vergleichbar hoher Enantiomerenüberschuß beim Abfangprodukt **54** erhalten. Es läßt sich also kein Einfluß des Lösungsmittels auf die Höhe des Enantiomerenüberschusses feststellen.

### B) Konfigurative Stabilität der Organomangan-Spezies:

In einem nächsten Schritt sollte nun überprüft werden, ob die gebildete Mangan-Spezies bei den Reaktionsbedingungen konfiguratativ stabil ist. Dafür sollte die Zeit bei  $-35^\circ\text{C}$  vor Zugabe des Elektrophils von einigen Minuten auf 1 h verlängert werden. Ist die gebildete Mangan-Spezies bei dieser Temperatur konfiguratativ instabil, sollte infolge der längeren Zeit zur Racemisierung das Abfangprodukt **54** mit einem geringeren Enantiomerenüberschuß erhalten werden. Die Herstellung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** in THF und die weitere Versuchsdurchführung mit  $\text{MnCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$  waren analog wie beim ersten Testversuch mit dem Unterschied, daß die Reaktionslösung vor Zugabe des Elektrophils 1 h bei  $-35^\circ\text{C}$  gerührt wurde. Anschließend gab man bei  $-78^\circ\text{C}$  das Benzoylchlorid hinzu und beendete nach Erreichen von  $-30^\circ\text{C}$  die Reaktion (Schema 71).

Schema 71:



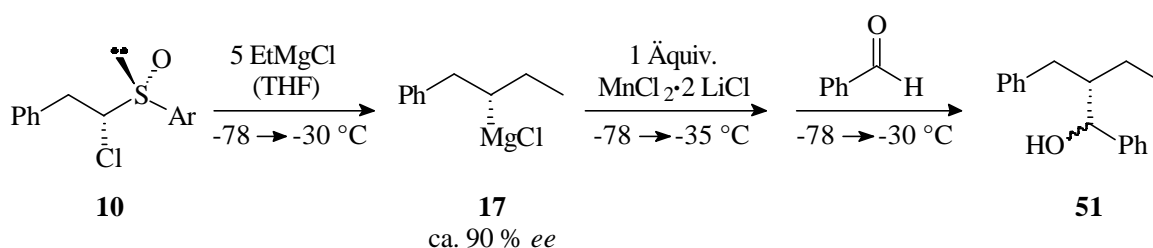
Das Phenylketon **54** wurde nun mit einem Überschuß von 53 % des (S)-Enantiomers erhalten (Ausbeute: 83 %). Aus dem Vergleich mit dem Ergebnis des ersten Versuchs (55 % *ee* nach einigen Minuten bei  $-35^\circ\text{C}$ ) kann man schließen, daß die vorliegende Mangan-Spezies unter diesen Bedingungen konfiguratativ stabil ist.



### C) Variation des Abfangelektrophils:

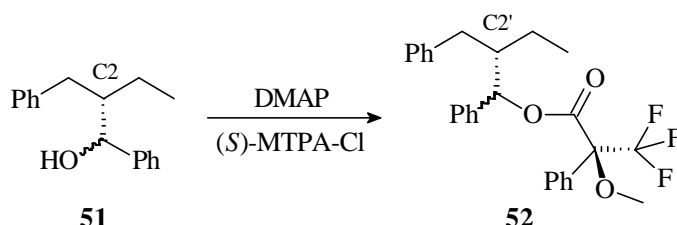
Nach Feststellung der konfigurativen Stabilität der gebildeten Organomangan-Spezies unter den verwendeten Reaktionsbedingungen sollte untersucht werden, ob der teilweise Verlust der Stereoinformation bei der Abfangreaktion der Organomangan-Spezies mit dem Elektrophil eintritt. Um dies zu überprüfen, ist eine Variation des Elektrophils sinnvoll. Anstelle des bisher verwendeten Benzoylchlorids sollte nun als Elektrophil Benzaldehyd verwendet werden<sup>a</sup>. Die Herstellung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** in THF, die Zugabe von  $\text{MnCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$  und des Elektrophils erfolgten entsprechend wie bei der Reaktion mit Benzoylchlorid (Schema 72).

Schema 72:



Der Alkohol **51** wurde nach wässriger Aufarbeitung als Diastereomerengemisch mit D1 : D2 von 78 : 22 erhalten. Das gegenüber der direkten Abfangreaktion der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit Benzaldehyd (D1 : D2 = 60 : 40, vgl. Kap. 3.2.2) differente Diastereomerenverhältnis weist auf eine erfolgte Transmetallierung der sekundären Grignard-Verbindung **17** hin. Da die beiden Enantiomerenpaare der zwei Diastereomere D1 und D2 von **51** weder durch chirale GC noch HPLC getrennt werden konnte, erfolgte die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse indirekt nach quantitativer Umsetzung des Alkohols **51** mit (+)-(*S*)-Mosher'säurechlorid (98 % ee) zum Mosher-Ester **52** analog wie in Kap. 3.2.2 (Schema 73).

Schema 73:



<sup>a</sup> Die Auswahl an geeigneten Abfangreagentien ist durch die geringe Reaktivität sekundärer Organomangan-Verbindungen einerseits und der beginnenden thermischen Zersetzung dieser sek. Verbindungen oberhalb von ca. -20 °C<sup>[83]</sup> andererseits begrenzt.

Nach  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse wird für das Hauptdiastereomer D1 des Alkohols **51** ein Überschuß von 53 % und für D2 ein Überschuß von 57 % jeweils des (2*S*)-Enantiomers von **51** gefunden<sup>a</sup>. Dieses Ergebnis entspricht damit im Rahmen der Meßgenauigkeit dem Resultat, welches mit Benzoylchlorid erhalten wurde (55 % *ee*). Aufgrund der guten Übereinstimmung der erhaltenen Enantiomerenüberschüsse ist es unwahrscheinlich, daß der Verlust der Stereoinformation bei der Abfangreaktion mit dem Elektrophil stattfindet. Daher wurde zunächst auf eine Untersuchung mit weiteren Elektrophilen verzichtet.

#### D) **Schlußfolgerung:**

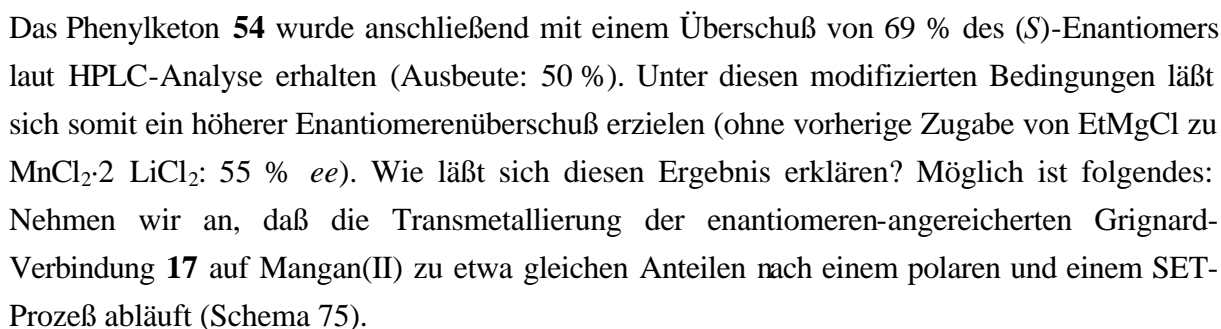
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei allen bisherigen Versuchen (unter Variation der Mn(II)-Quelle, der Reaktionsbedingungen und des Abfangelektrophils) das Abfangprodukt immer mit einem auffällig konstanten Enantiomerenüberschuß von  $55 \pm 2$  % *ee* erhalten wurde. Es konnte gezeigt werden, daß eine konfigurative Instabilität der gebildeten Organomangan-Verbindung unter den verwendeten Reaktionsbedingungen als Ursache für den teilweisen Verlust an Stereoinformation ausgeschlossen werden kann. Der Verlust der Stereoinformation scheint auch nicht während der Abfangreaktion mit dem Elektrophil zu erfolgen. Wie im Fall der Transmetallierungsversuche auf Kupfer(I) liegt die Vermutung nahe, daß der Verlust der Stereoinformation während der Übertragung des chiralen Alkyl-Restes von der Grignard-Verbindung **17** auf das Mn(II) stattfindet. Nimmt man an, daß dabei eine Mangan(II)-Spezies vom Typ  $\text{R-MnX}$  gebildet wird, wäre es in diesem Zusammenhang interessant, ob bei Bildung einer anderen Mangan-Spezies z. B. vom Typ  $\text{R}_2\text{Mn}$  eine Veränderung des Enantiomerenüberschusses beim Abfangprodukt beobachtet wird.

Prinzipiell ist eine substöchiometrische (also katalytische) Reaktionsdurchführung mit Mn(II) zwar möglich<sup>[84]</sup>, aber es müssen sehr genaue Reaktionsbedingungen (Zugabegeschwindigkeit der Grignard-Verbindung) eingehalten werden, um eine direkte Addition des Grignard-Reagenzes an das Elektrophil zu vermeiden. Da eine solche Reaktionsdurchführung mit der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** aufgrund der begrenzten konfigurativen Stabilität (bis ca.  $-10$  °C) problematisch ist, sollte folgendermaßen vorgegangen werden: Zu  $\text{MnX}_2$  sollte zunächst separat ein Äquiv.  $\text{EtMgCl}$  gegeben werden, wobei sich eine Monoorganomangan-Spezies vom Typ  $\text{RMnX}$  bilden sollte. Die anschließende Reaktion dieser Spezies mit der sekundären Grignard-Verbindung **17** sollte dann zu einer Diorganomangan-Verbindung vom Typ  $\text{R}_2\text{Mn}$  führen.

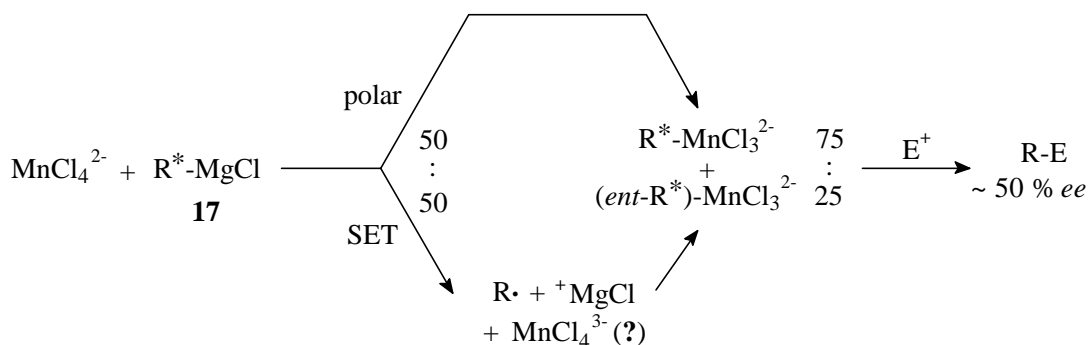
Zur Durchführung dieses Versuchs wurde die enantiomeren-angereicherte Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* in THF aus dem (-)-(*R,R*)-Sulfoxid **10** durch Auftauen der Reaktionslösung von  $-78$  °C auf  $-30$  °C hergestellt. Separat gab man bei  $-78$  °C zu einer Lösung von  $\text{MnCl}_2 \cdot 2 \text{LiCl}$  ein Äquiv.  $\text{EtMgCl}$  und gab die entstandene Reaktionslösung anschließend zu

<sup>a</sup> Die Zuordnung der absoluten Konfiguration an C2 der Überschußenantiomere erfolgte analog wie bei der direkten Reaktion von **17** mit Benzaldehyd (Kap. 3.2.2).

*Schema 74:*



*Schema 75:*



Während beim SET-Prozeß die intermediäre Bildung des Alkyl-Radikals  $R\cdot$  zu einem völligen Verlust der Stereoinformation führt, bleibt bei dem polaren Reaktionsverlauf die Stereoinformation vollständig erhalten. Die gebildete Organomangan-Spezies vom Typ  $R-MnX$  liegt dann in einem Verhältnis  $R^*-MnX$  zu  $(ent-R^*)-MnX$  von etwa 75 : 25 vor. Bei der Abfangreaktion mit dem Elektrophil  $E$  resultiert dann ein Enantiomerenüberschuß von etwa 50 % *ee*. Dies wäre eine Erklärung, warum bei allen Versuchen ein konstanter Enantiomerenüberschuß von  $55 \pm 2$  % gefunden wurde.

Verläuft die Transmetallierung der Grignard-Verbindung **17** auf die Et-MnX-Spezies nun zu einem höheren Anteil auf einem polaren Reaktionsweg, sollte das Abfangprodukt R-E folglich

einen höheren Enantiomerenüberschuß aufweisen. Als möglicher Grund für eine stärkere Beteiligung eines polaren Reaktionsverlaufs ist eine Abnahme der Elektronenakzeptorfähigkeit der Mangan-Spezies bei Austausch eines stark elektronegativen Chlor-Liganden gegen eine Ethyl-Gruppe zu diskutieren<sup>a,b</sup>.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Transmetallierung der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** auf Mangan(II) nur zu moderaten Enantiomerenüberschüssen bei den Abfangprodukten führt ( $55 \pm 2$  %). Aufgrund von Variationen (Mn(II)-Quelle, Abfangelektrophil, Reaktionsbedingungen) ist anzunehmen, daß der teilweise Verlust der Stereoinformation während des Transmetallierungsschrittes stattfindet. Dabei läßt sich mechanistisch eine etwa gleichgewichtete Beteiligung eines polaren und eines SET-Prozesses diskutieren.

---

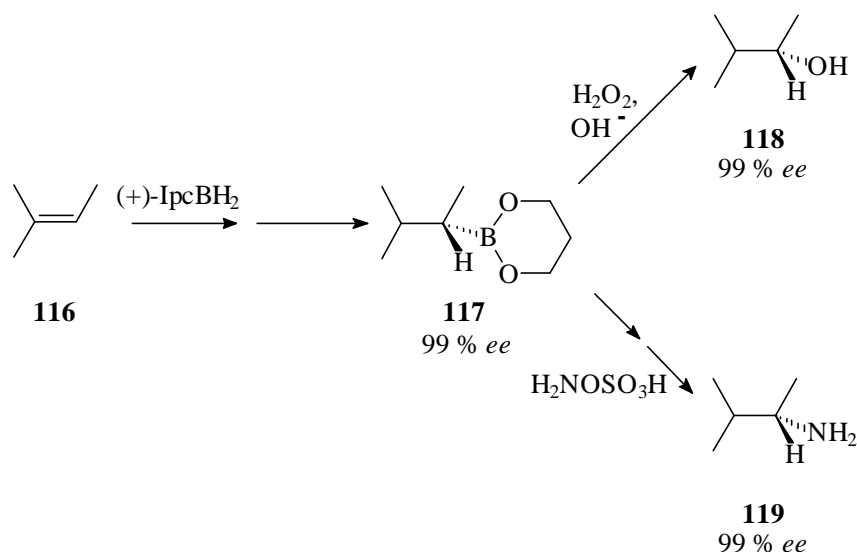
<sup>a</sup> Man vergleiche die Gruppenelektronegativität einer Ethyl-Gruppe (2.48)<sup>[10a]</sup> mit der Elektronegativität eines Chlor-Atoms (2.80)<sup>[10b]</sup>. Es ist anzumerken, daß auch Chlor-verbrückte Mangan-Spezies vorliegen können.

<sup>b</sup> Interessant wäre nun, ob sich bei Transmetallierung von **17** auf eine Et<sub>2</sub>Mn-Spezies ein noch höherer Enantiomerenüberschuß erreichen läßt. Bei der analogen Versuchsdurchführung wie bei der Transmetallierung auf die Et-MgX-Spezies konnte jedoch kein Abfangprodukt **54** erhalten werden.

### 3.6.5 Transmetallierung auf Bor

Organobor-Verbindungen sind nützliche Zwischenstufen in der organischen Synthese, da sie die Einführung zahlreicher funktioneller Gruppen mit hoher Selektivität ermöglichen<sup>[85]</sup>. Ein Beispiel für hohe Enantioselektivität ist die Umwandlung des Olefins **116** in den enantiomerenreinen Alkohol **118** bzw. das enantiomerenreine Amin **119**<sup>[86]</sup> (Schema 76). Dabei wird zunächst aus dem Olefin **116** durch asymmetrische Hydroborierung der bei RT konfiguratativ stabile Alkylboronsäureester **117** gebildet, der zu den Produkten **118** bzw. **119** unter vollständiger Retention der Konfiguration umgesetzt werden kann<sup>[86]</sup>.

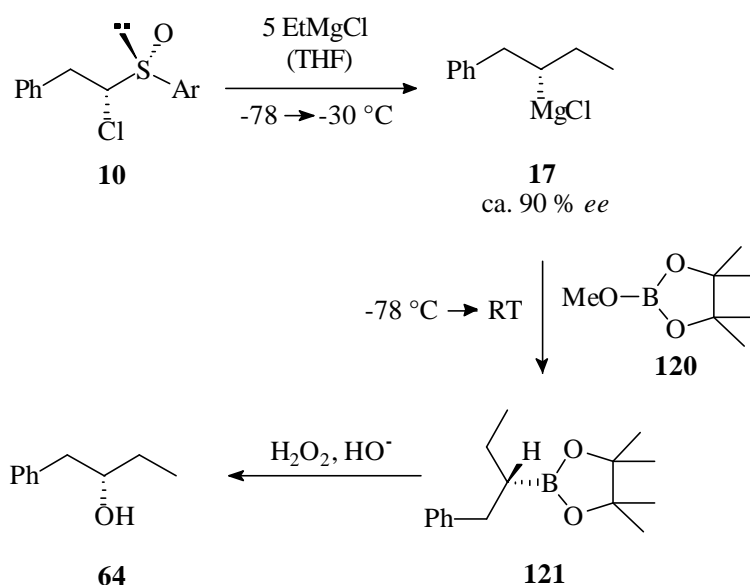
Schema 76:



Außer der Hydroborierung von Olefinen ist ein weiterer häufig genutzter Zugangsweg zu Organobor-Verbindungen die Umsetzung von Trialkylborsäureestern mit Organolithium- oder Organomagnesium-Reagentien<sup>[87]</sup>. Der gefundene Zugang zu enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindungen wie beispielsweise Verbindung **17** (ca. 90 % ee) könnte demzufolge einen alternativen Weg zu enantiomeren-angereicherten Borsäureestern ermöglichen, die ein breites Spektrum von Folgereaktionen besitzen. Exemplarisch sollte daher die Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** auf Bor mit anschließender Umsetzung der erhaltenen Organobor-Verbindung zum entsprechenden Alkohol **64** bzw. Acetamid **74** untersucht werden.

Die Herstellung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % ee erfolgte aus dem (-)-(R,R)-Sulfoxid **10** mit 5 Äquiv. EtMgCl in THF durch Auftauen der Reaktionslösung von -78 °C auf -30 °C. Anschließend wurde bei -78 °C ein Äquiv des Trialkylborsäureesters **120**<sup>[88]</sup> hinzugegeben und die Reaktionslösung auf RT erwärmt. Nach wäßriger Aufarbeitung wurde für die Herstellung des Alkohols **64** der entstandene Borsäureester **121** mit Wasserstoffperoxid unter basischen Bedingungen umgesetzt (Schema 77).

Schema 77:

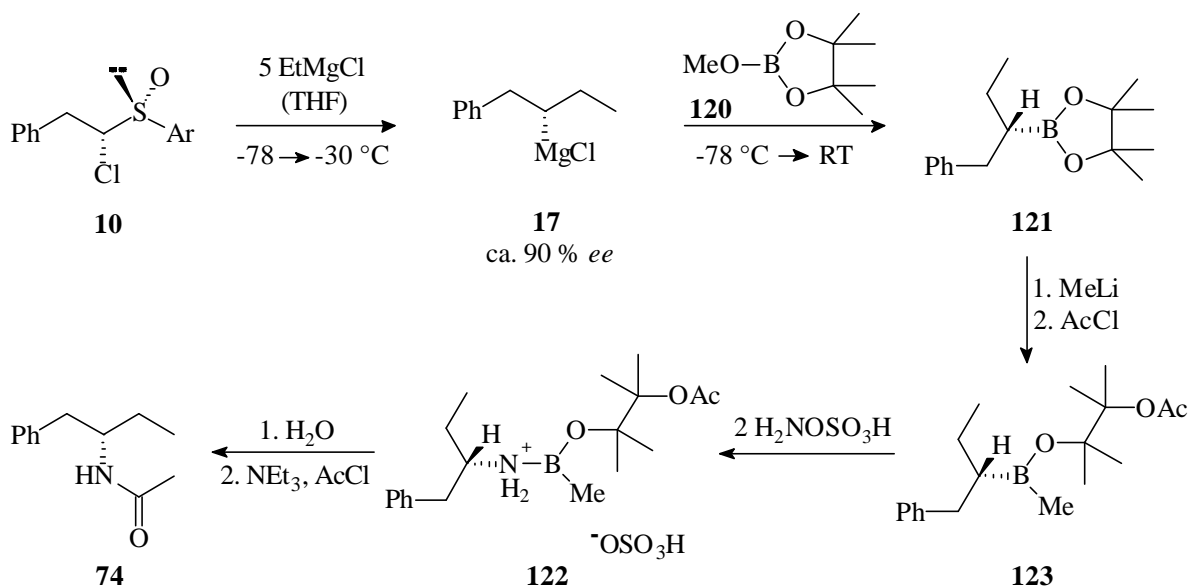


Der Alkohol **64** konnte anschließend in einer Ausbeute von 90 % mit einem Enantiomerenüberschuß von 89 % *ee* laut HPLC-Analyse erhalten werden. Aus dem Vorzeichenvergleich des optischen Drehwertes mit dem Literaturwert<sup>[47]</sup> für das (*S*)-Enantiomer von **64** läßt sich die Absolutkonfiguration des Überschuenantiomers ermitteln: Das Überschuenantiomer von **64** besitzt demnach (*S*)-Konfiguration. Dieses Ergebnis zeigt, daß die Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** auf Bor unter vollständiger Retention der Konfiguration stattfindet und dies zur Synthese des enantiomeren-angereicherten Alkohols **64** genutzt werden kann.

Als zweite Abfangreaktion sollte alternativ die Umsetzung des intermediär gebildeten Boronsäureesters **121** zum Acetamid **74** untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde der Boronsäureester **121** entsprechend wie bei der Umsetzung zum Alkohol hergestellt. Anschließend wurde durch Zugabe von einem Äquiv. MeLi bei -78 °C der entsprechende Borinsäureester **123** hergestellt, der dann mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure zur Verbindung **122** umgesetzt wurde<sup>a</sup> (Schema 78). Nachfolgende Hydrolyse der Verbindung **122** führte zur Freisetzung des Amins, welches zur leichteren Bestimmung des Enantiomerenüberschusses in das Acetamid **74** überführt wurde.

<sup>a</sup> Alkylboronsäureester reagieren nicht mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure<sup>[86]</sup>. Deshalb wurde analog der Vorschrift von Brown<sup>[86]</sup> ein Methyl-Rest unter Bildung des entsprechenden Borinsäureesters **123** eingeführt.

Schema 78:



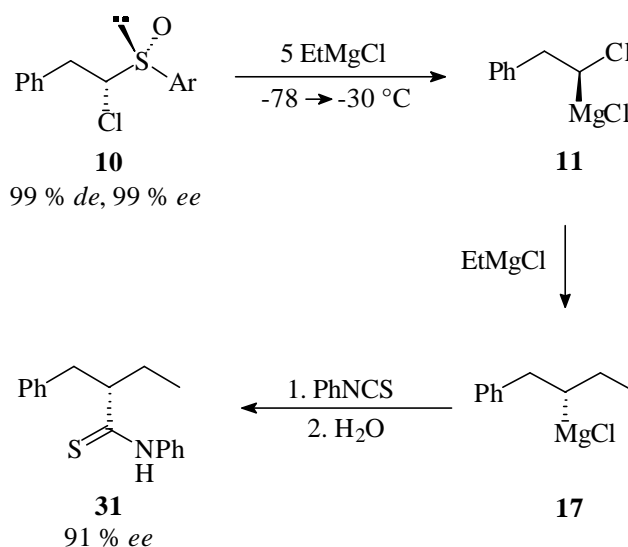
Das Acetamid **74** konnte anschließend in einer Ausbeute von 69 % mit einem Enantiomerenüberschuß von 90 % *ee* erhalten werden. Wie ein Vergleich der HPLC-Retentionszeiten mit dem in Kap. 3.4 erhaltenen Produkt **74** (92 % *ee* des (*S*)-Enantiomers) zeigt, besitzt das Überschüssenantiomer (*S*)-Konfiguration. Analog wie bei der oben diskutierten Umsetzung zum Alkohol **64** läßt sich also eine vollständige Retention der Konfiguration der chiralen Alkyl-Gruppe beobachten.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** auf Bor unter vollständiger Retention der Konfiguration stattfindet. Die Bildung des enantiomeren-angereicherten Boronats **121** ermöglicht einen Zugang zu zahlreichen chiralen Produkten, wie exemplarisch an der Umsetzung zum Alkohol **64** mit 89 % *ee* und zum Acetamid **74** mit 90 % *ee* gezeigt werden konnte.

#### 4. Zusammenfassung: Teil I

Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmals ein genereller Syntheseweg zu hoch enantiomerenangereicherten sekundären Grignard-Verbindungen erschlossen werden. Der Zugang basiert auf der Reaktionssequenz Sulfoxid-Magnesium-Austausch mit nachfolgender Carbenoid-Homologisierung. Durch Umsetzung des diastereo- und enantiomerenreinen Sulfoxids **10** mit einem Überschuß EtMgCl (5 Äquiv.) konnte auf diesem Weg die sekundäre Grignard-Verbindung **17** mit 91 % *ee* erhalten werden, wie sich nach der Abfangreaktion mit z. B. Phenylisothiocyanat zeigte (Schema 79).

Schema 79:



Bei Verwendung eines größeren Überschusses an EtMgCl (10 Äquiv.) konnten aufgrund geringerer Racemisierung auf der Stufe der  $\alpha$ -Chloralkylmagnesium-Verbindung **11** Enantiomerenüberschüsse von bis zu 95 % bei den Abfangprodukten erhalten werden.

Anhand der Absolutkonfiguration des Überschußenantiomers bei den Abfangprodukten konnte festgestellt werden, daß die Carbenoid-Homologisierungs-Reaktion unter Inversion der Konfiguration am Kohlenstoff-Stereozentrum verläuft.

Untersuchungen zur konfigurativen Stabilität der enantiomerenangereicherten Grignard-Verbindung **17** zeigten, daß diese bei  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  mehrere Tage konfiguratив stabil ist. Bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  erfolgte die Racemisierung nach einem Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung bzgl. **17**, und zwar mit einer Halbwertszeit von etwa 5 h in THF und etwa 38 min in einem Et<sub>2</sub>O/Toluol-Gemisch von 65 : 35. Mechanistische Aussagen über den Ablauf der Racemisierung sind aufgrund der Komplexität des Systems infolge der Herstellungsmethode der sekundären Grignard-Verbindung **17** nicht eindeutig möglich. Hierzu sind weitere Untersuchungen notwendig.

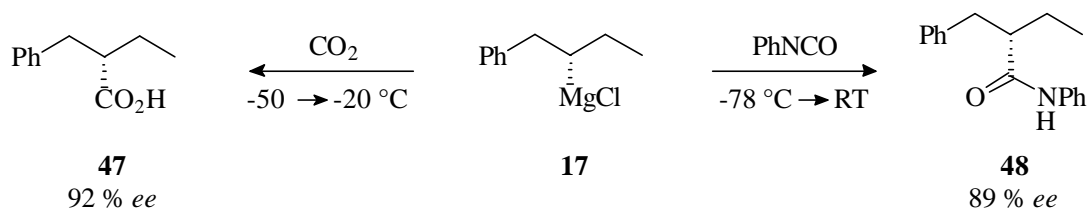


Der Zugang zur enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit ca. 90 % *ee* wurde genutzt, um den stereochemischen Verlauf von Folgereaktionen zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung (Auftreten von Retention, Inversion oder Racemisierung) erlauben Rückschlüsse auf den Mechanismus der Folgereaktionen (polare Additionen oder Ein-Elektronentransfer-(SET)-Prozesse). Erkenntnisse über den Reaktionsverlauf sind für eine Anwendung in der stereoselektiven Synthese von Bedeutung.

### A) Reaktionen mit Kohlenstoff-Elektrophilen

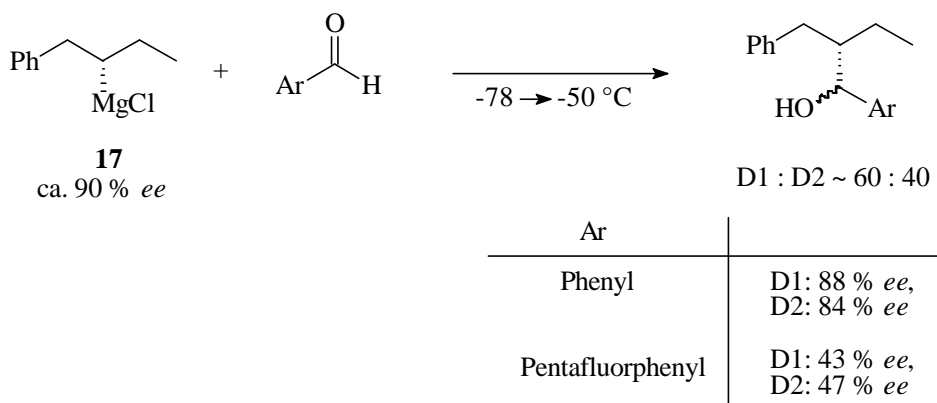
Die Umsetzungen der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit den Kohlenstoff-Elektrophilen Kohlendioxid, Phenylisocyanat und Phenylisothiocyanat verliefen unter vollständiger Retention der Konfiguration, wie hohe Enantiomerenüberschüsse bei den Produkten zeigen ( $\geq 89$  % *ee*) (Schema 80). In diesen Fällen muß erwartungsgemäß ein rein polarer Reaktionsmechanismus angenommen werden.

Schema 80:



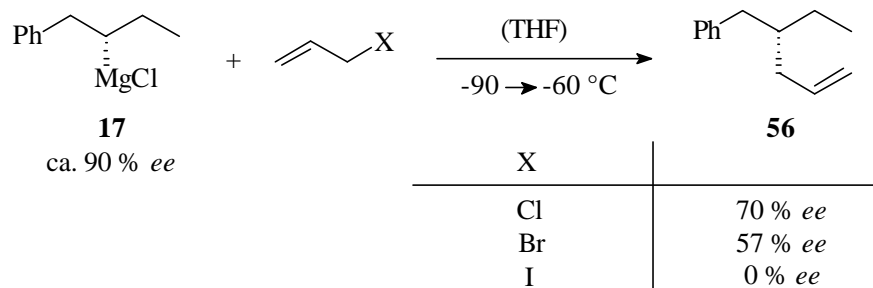
Während bei der Reaktion der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit Benzaldehyd ebenfalls (fast) vollständige Retention der Konfiguration gefunden wurde, verlief die Reaktion mit dem elektronenarmen Pentafluorbenzaldehyd unter teilweiser Racemisierung (Schema 81). Dies deutet auf eine stärkere Beteiligung eines SET-Prozesses hin.

Schema 81:



Eine Beteiligung beider Prozesse -polar und SET- ist auch bei den Reaktionen der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit Allylchlorid und Allylbromid anzunehmen, wo ebenfalls nur eine teilweise Retention gefunden wurde (Schema 82).

Schema 82:

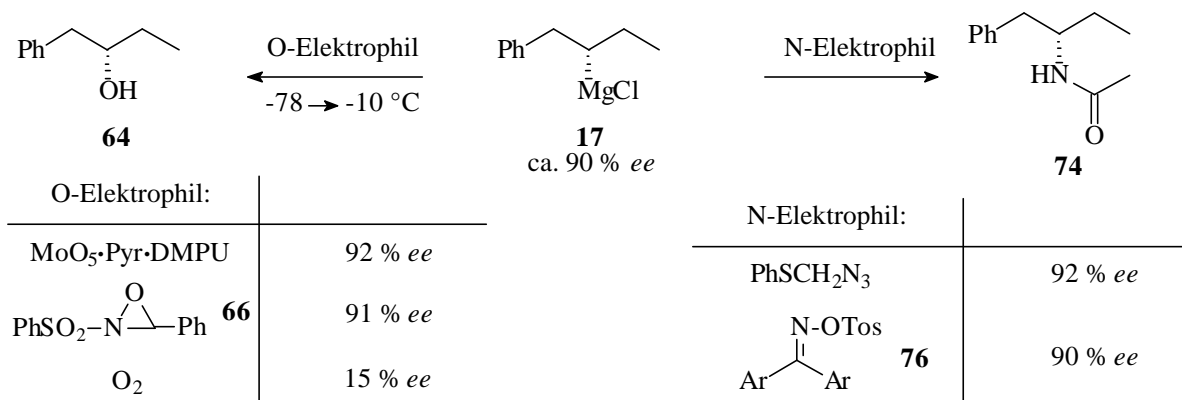


Die Reaktionen mit Allyliodid (Schema 82) und Benzophenon (12 % ee beim Produkt) hingegen liefen offenbar vollständig nach einem SET-Prozeß ab, wie die (fast) vollständig racemischen Produkte zeigen.

## B) Reaktionen mit Sauerstoff- und Stickstoff-Elektrophilen

Bei der Oxidation der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung mit verschiedenen Sauerstoff-Elektrophilen zum Alkohol **64** (Schema 83) wurde mit dem MoO<sub>5</sub>·Pyr·DMPU-Komplex<sup>[41]</sup> und dem Davis-Oxaziridin **66**<sup>[42]</sup> eine vollständige Retention der Konfiguration gefunden. Dies unterstützt die diskutierten S<sub>N</sub>2-artigen Reaktionsverläufe mit diesen Reagentien<sup>[41,42]</sup>. Dagegen lieferte die Oxidation mit molekularem Sauerstoff den Alkohol **64** (nahezu) als Racemat, was den postulierten radikalischen Reaktionsverlauf<sup>[48]</sup> bestätigt.

Schema 83:



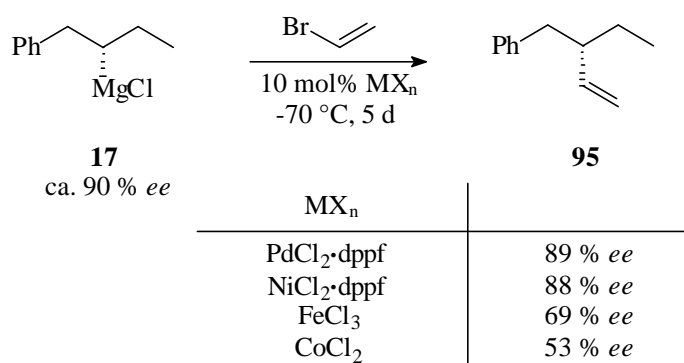
Mit den Stickstoff-Elektrophilen (Phenylthio)-methylazid<sup>[52]</sup> und dem Benzophenon-O-tosyloxim **76**<sup>[51a]</sup> fand die Reaktion mit der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17**

nach einem vollständig polaren Additionsmechanismus statt, wie Enantiomerenüberschüsse des Acetamids **74** von  $\geq 90\%$  zeigen (Schema 83).

### C) Transmetallierungsreaktionen

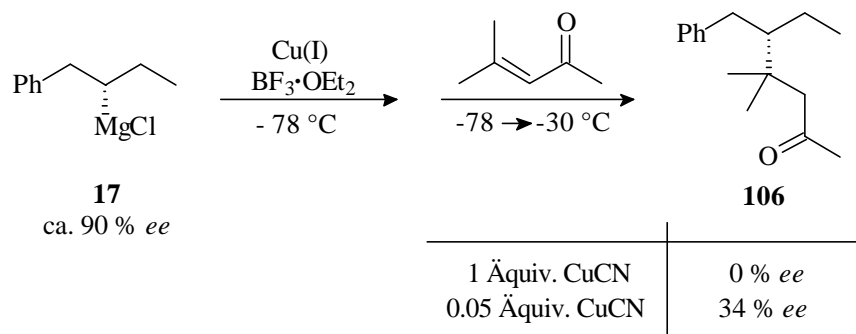
Als Beispiel einer Transmetallierungsreaktion wurde die Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit Vinylbromid untersucht (Schema 84). Das Kreuzkupplungsprodukt **95** wurde bei den Pd- und Ni-katalysierten Reaktionen unter vollständiger Retention der Konfiguration der chiralen Alkyl-Gruppe erhalten, was für einen polaren Transmetallierungsschritt spricht. Dagegen führte die Verwendung eines Fe- oder Co-Katalysators zu teilweiser Racemisierung.

Schema 84:



Die präparativ interessante Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** auf Kupfer(I) führte im stöchiometrischen Fall zu racemischen Produkten. Bei Verwendung einer katalytischen Menge von Kupfer(I) wurden kleine Enantiomerenüberschüsse ( $< 35\%$ ) erhalten (Schema 85).

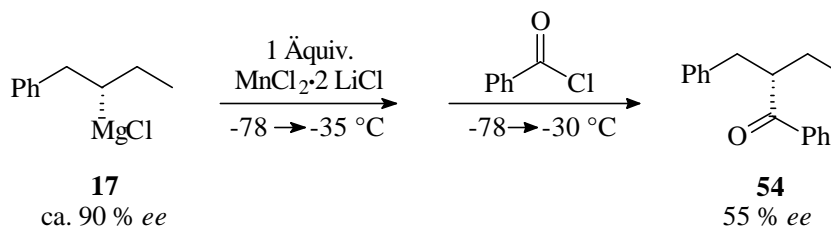
Schema 85:



Als Grund für den Verlust der Stereoinformation ist ein radikalischer Prozeß bei der Übertragung der Alkyl-Gruppe auf das Kupfer(I) anzunehmen.

Die bei der Transmetallierung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** auf Mangan(II) gefundenen moderaten Enantiomerenüberschüsse (Schema 86) lassen vermuten, daß die Transmetallierung zu etwa gleichen Anteilen nach einem polaren und einem Ein-Elektronentransfer-Prozeß abläuft.

Schema 86:



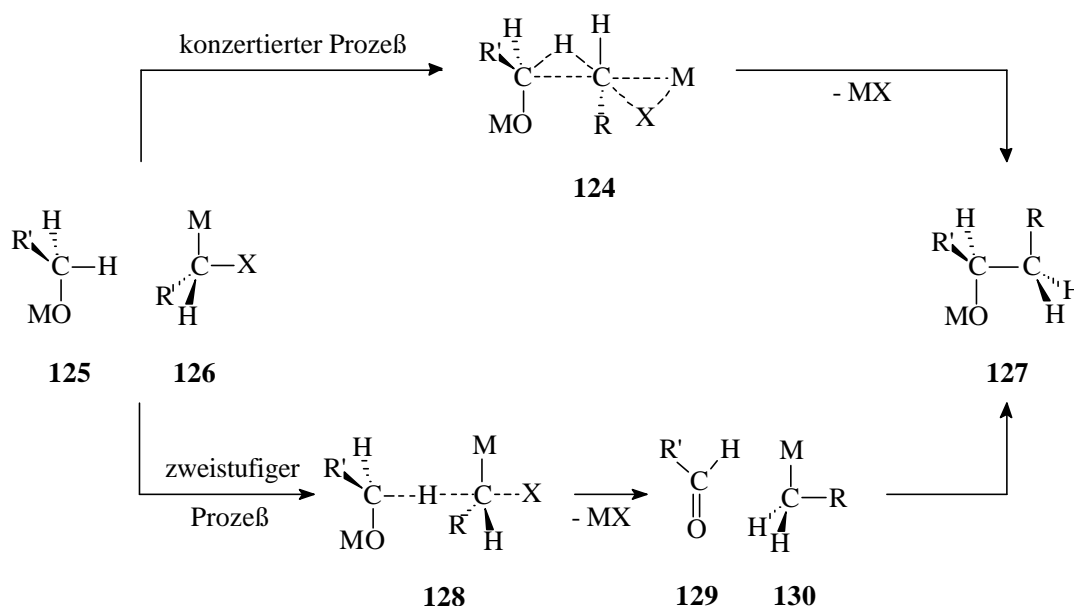
Exemplarisch konnte damit gezeigt werden, daß mit Hilfe der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** interessante Hinweise auf den mechanistischen Verlauf von Folge-reaktionen erhalten werden können, was für eine Anwendung in der stereoselektiven Synthese von Bedeutung ist.

## Teil II: UNTERSUCHUNGEN ZUR INTRAMOLEKULAREN CARBENOID-C-H-INSERTION

### 5. Einleitung und Problemstellung

Während die Cyclopropanierung von Alkenen durch  $\alpha$ -Halogenalkylmetall-Verbindungen in der organischen Synthese breite Anwendung gefunden hat<sup>[89]</sup>, wurde die C-H-Insertion dieser Verbindungen nur wenig beachtet. Dies ist auf die in der Regel niedrige Regioselektivität der C-H-Insertion zurückzuführen. Dieses Selektivitätsproblem läßt sich jedoch durch die gezielte Aktivierung einer C-H-Bindung beispielsweise durch einen geminalen Oxy-Substituenten lösen<sup>[90,91]</sup>. Dabei werden zwei Mechanismen für die Insertion einer  $\alpha$ -heterosubstituierten Organometall-Verbindung **126** in eine auf diese Weise aktivierte C-H-Bindung einer Oxy-Verbindung wie **125** diskutiert<sup>[91]</sup> (Schema 87):

Schema 87:

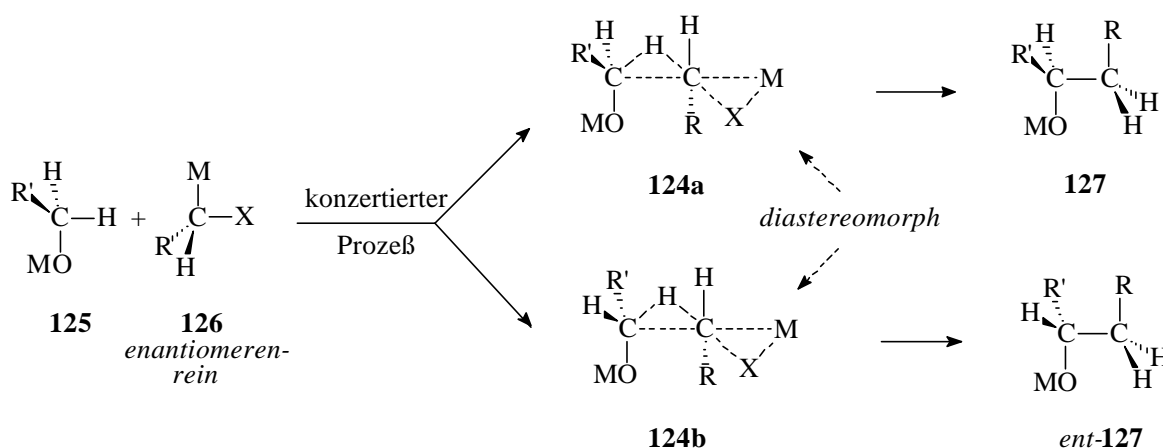


Zum einen wird ein polar-konzertierter Prozeß über einen Übergangszustand wie **124** angenommen<sup>[91b,c]</sup>. Dabei spielen wahrscheinlich  $\sigma^*_{C-X}/\sigma_{C-H}$ - und  $\sigma_{C-M}/\sigma^*_{C-H}$ -Wechselwirkungen zwischen der Carbenoid-Funktion und der aktivierten C-H-Bindung der Oxy-Verbindung eine Rolle. Zum anderen kommt ein zweistufiger Reaktionsweg in Betracht<sup>[91a,c]</sup>, der durch einen Hydrid-Transfer von der Oxyverbindung **125** auf das Carbenoid **126** über einen  $S_N2$ -artigen Übergangszustand **128** initiiert wird. Anschließende nucleophile Addition der Organometallverbindung **130** an die Carbonylverbindung **129** führt dann zur C-C-Bindungs-knüpfung<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Ohne  $\alpha$ -ständigen Elektronen-Donor-Substituenten sollte ausschließlich der konzertierte Weg stattfinden, da die aus einem Hydrid-Transfer resultierende positive Ladung nicht stabilisiert wäre.

Der mechanistische Verlauf kann geklärt werden, wenn das reagierende Carbenoid-Kohlenstoff-Atom ein Stereozentrum mit bekannter absoluter Konfiguration ist: Bei Einsatz eines enantiomerenreinen Carbenoids **126** sollte die bei einem zweistufigen Prozeß gebildete achirale Zwischenstufe **130** zu einem racemischen Produkt **127** führen. Dagegen ist bei einem einstufigen konzertierten Verlauf über einen Übergangszustand **124** ein optisch aktives Produkt **127** zu erwarten: Dies liegt daran, daß aufgrund der Stereoinformation des Carbenoids **126** eines der beiden möglichen diastereomorphen Übergangszustände **124a** oder **124b** energetisch günstiger sein sollte (Schema 88). Als Folge sollte eines der beiden Enantiomere von **127** bevorzugt gebildet werden.

Schema 88:

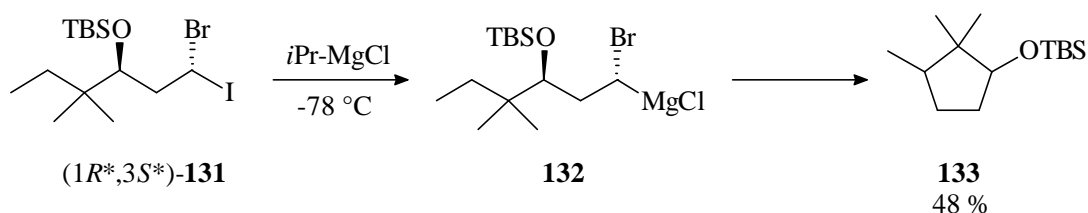


Für eine solche stereochemische Untersuchung von Carbenoid-C-H-Insertionsreaktionen können zwei kürzlich gefundene Ergebnisse genutzt werden:

Bisher waren nur C-H-Insertionen von  $\alpha$ -Halogenalkyllithium-Verbindungen bekannt, die aufgrund ihrer geringen thermischen und konfigurativen Stabilität für eine derartige Untersuchung ungünstig sind<sup>[92]</sup>. Durch die erst kürzlich beobachtete C-H-Insertion einer  $\alpha$ -Halogenalkylmagnesium-Verbindung<sup>[93a]</sup> wird nun eine Untersuchung ausgehend von den thermisch und konfigurativen stabileren Magnesium-Carbenoiden<sup>[94]</sup> möglich: Es wurde dabei die C-H-Insertion des Carbenoids **132** in eine nicht aktivierte Methylen-C-H-Bindung gefunden, die zum Cyclisierungsprodukt **133** führte<sup>[93a]</sup> (Schema 89)<sup>a</sup>.

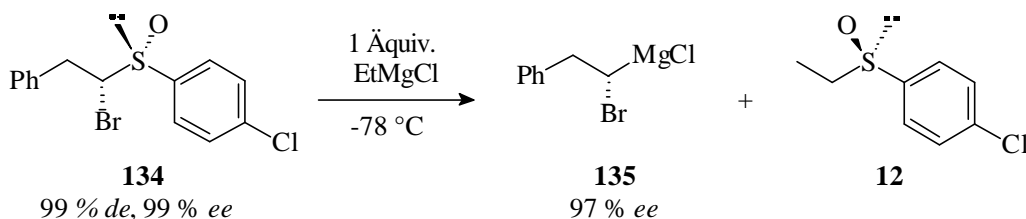
<sup>a</sup> Das Carbenoid **132** wurde durch eine Iod-Magnesium-Austauschreaktion aus der diastereomerenreinen 1-Brom-1-iodalkyl-Verbindung **131** hergestellt<sup>[93b]</sup>. Diese ist durch diastereoselektiven Brom-Li-Austausch mit anschließender Iodierung zugänglich<sup>[93b]</sup>.

Schema 89:



Dieses Ergebnis ist aus dem Grund besonders interessant, da vor kurzem die Herstellung von enantiomerenreinen  $\alpha$ -Halogenalkylmagnesium-Verbindungen ohne weitere Stereozentren im Molekülgerüst gelang<sup>[6a,c]a</sup>: Durch eine Sulfoxid-Magnesium-Austauschreaktion konnte beispielsweise die enantiomerenreine  $\alpha$ -Bromalkylmagnesium-Verbindung **135** mit 97 % *ee* ausgehend von dem diastereo- und enantiomerenreinem Sulfoxid **134** hergestellt werden<sup>[6a,c]</sup> (Schema 90).

Schema 90:

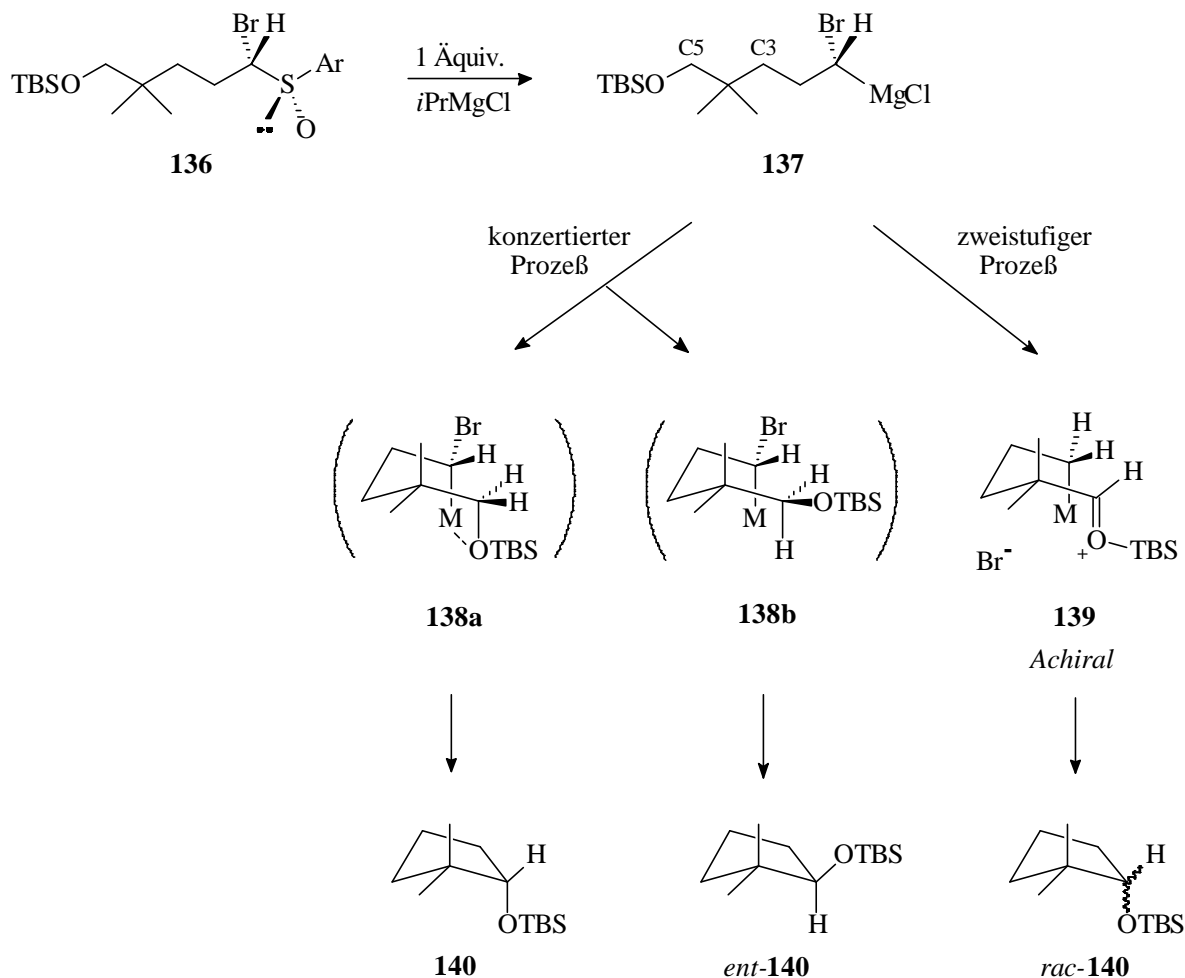


Der Zugang zu enantiomerenreinen  $\alpha$ -Halogenalkylmagnesium-Verbindungen<sup>[6a,c]</sup> und die Befähigung von Magnesium-Carbenoiden zur C-H-Insertion<sup>[93a]</sup> eröffnen nun die Möglichkeit, den stereochemischen Verlauf der Carbenoid-Insertion in eine  $\alpha$ -oxysubstituierte C-H-Bindung zu untersuchen.

<sup>a</sup> Weitere Stereozentren im Molekülgerüst könnten den stereochemischen Verlauf der C-H-Insertionsreaktion beeinflussen.

Als Modellverbindung für eine solche Untersuchung liegt es nahe, die enantiomerenreine  $\alpha$ -Bromalkylmagnesium-Verbindung **137** einzusetzen, die im Vergleich zur Verbindung **132** eine OTBS-Gruppe am Kohlenstoff-Atom C5 und nicht an C3 besitzt. Sie sollte aus dem diastereo- und enantiomerenreinen Sulfoxid **136** in einer Sulfoxid-Magnesium-Austauschreaktion enantiomerenrein zugänglich sein (Schema 91).

Schema 91: ( $M = \text{MgCl}$ )

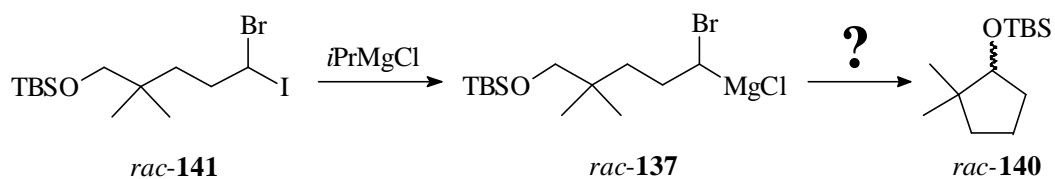


Bei einem polaren einstufigen Prozeß für die (intramolekulare) Carbenoid-Insertion in die  $\alpha$ -oxysubstituierte C-H-Bindung an C5 würde man dann ein optisch aktives Cyclisierungsprodukt **140** erwarten. Dabei ist die absolute Konfiguration von **140** davon abhängig, ob **138a** oder **138b** die Reaktiv-Konformation für die C-H-Insertion ist. Bei einem zweistufigen Reaktionsverlauf der C-H-Insertion über einen Hydrid-Transfer sollte dagegen das achirale Intermediat **139** zu einem racemischen Cyclisierungsprodukt **140** führen.



In Anbetracht einer relativ aufwendigen Synthese des diastereo- und enantiomerenreinen Sulfoxids **136** sollte zunächst das Carbenoid **137** in racemischer Form durch einen Iod-Magesium-Austausch aus der leichter zugänglichen *rac*-Bromiod-Verbindung **141** erzeugt werden. Dies sollte einer Überprüfung dienen, ob mit der Verbindung **137** die erwünschte C-H-Insertion stattfindet (Schema 92).

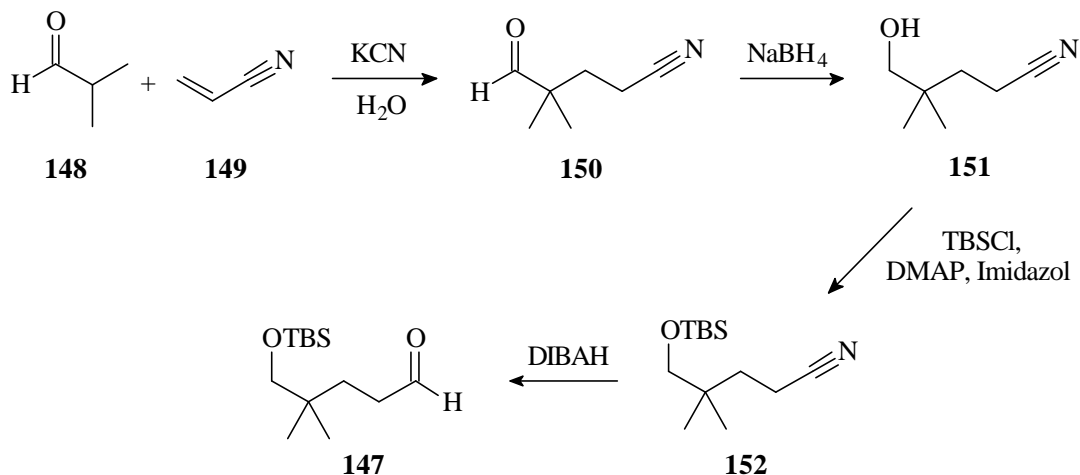
Schema 92:



<sup>a</sup> Der Brom-Magnesium-Austausch ist sehr langsam im Vergleich zum Iod-Magnesium-Austausch<sup>[95]</sup>, so daß für die Erzeugung des benötigten Carbenoids **137** nicht von der geminalen Dibrom-Verbindung **145** ausgegangen werden kann.

Der benötigte Aldehyd **147** konnte in 4 Stufen aus den einfachen Vorstufen *iso*-Butylaldehyd **148** und Acrylnitril **149** wie folgt erhalten werden (Schema 95):

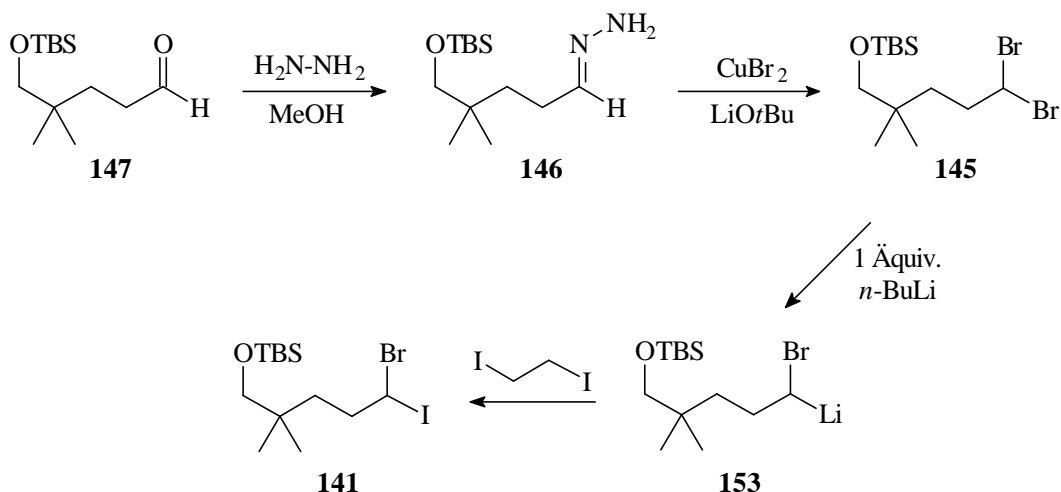
Schema 95:



Ausgehend von der literaturbekannten basenkatalysierten 1,4-Addition von Acrylnitril **149** an *iso*-Butylaldehyd **148**<sup>[98]</sup> wurde der Aldehyd **150** in einer Ausbeute von 57 % erhalten. Nachfolgende Reduktion der Aldehydfunktion mit Natriumborhydrid lieferte in einer Ausbeute von 71 % den bereits literaturbekannten<sup>[99]</sup> Alkohol **151**, der unter Standardbedingungen mit TBSCl zum geschützten Alkohol **152** in einer Ausbeute von 87 % umgesetzt wurde. Durch Reduktion der Nitrilfunktion mit 1 Äquiv. DIBALH konnte der benötigte Aldehyd **147** in einer Ausbeute von 84 % erhalten werden.

Die Umsetzung des Aldehyds **147** zum Hydrazon **146** lieferte dann den Vorläufer für die Synthese der Dibromverbindung **145**, welche nach der allgemeinen Vorschrift von Takeda<sup>[97]</sup> mit  $\text{CuBr}_2/\text{LiOtBu}$  in einer moderaten Ausbeute von 46 % erhalten wurde (Schema 96).

Schema 96:



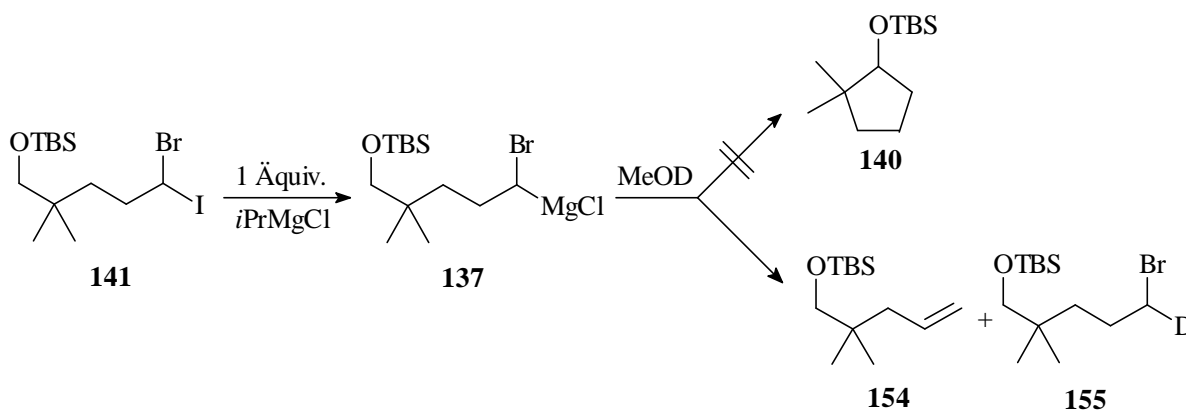
Abschließend lieferte ein Brom-Lithium-Austausch mit 1 Äquiv. *n*-BuLi bei -110 °C und Iodierung mit 1,2-Diodethan nach einer Vorschrift von Stiasny<sup>[93a]</sup> die erwünschte Bromiod-Verbindung **141** in einer Ausbeute von 44 %.

Mit der Modellverbindung **141** in den Händen sollte nun die Umsetzung mit *i*PrMgCl klären, ob das entstehende Magnesium-Carbenoid **137** eine Insertion in die  $\alpha$ -oxysubstituierte C-H-Bindung unter Bildung des Cyclus **140** eingeht. Zu diesem Zweck sollten die gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der beobachteten C-H-Insertion des Carbenoids **132**<sup>[93a]</sup> (Schema 89) verwendet werden.

Konkret wurde also bei -78 °C 1 Äquiv. *i*PrMgCl zu einer Lösung der Verbindung **141** in THF gegeben. Nach 1 h bei -78 °C wurde die Reaktionslösung auf -20 °C erwärmt und weitere 20 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor D<sub>1</sub>-Methanol zugegeben wurde.

Wie die <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische und gaschromatographische Untersuchung des Rohproduktes ergab, wurde nicht der erwünschte Cyclus **140** gebildet<sup>a</sup>. Als einzige Produkte wurde das terminale Olefin **154** in einer Ausbeute von 79 % und die deuterierte Monobromverbindung **155** in einer Ausbeute von 15 % erhalten (Schema 97).

Schema 97:



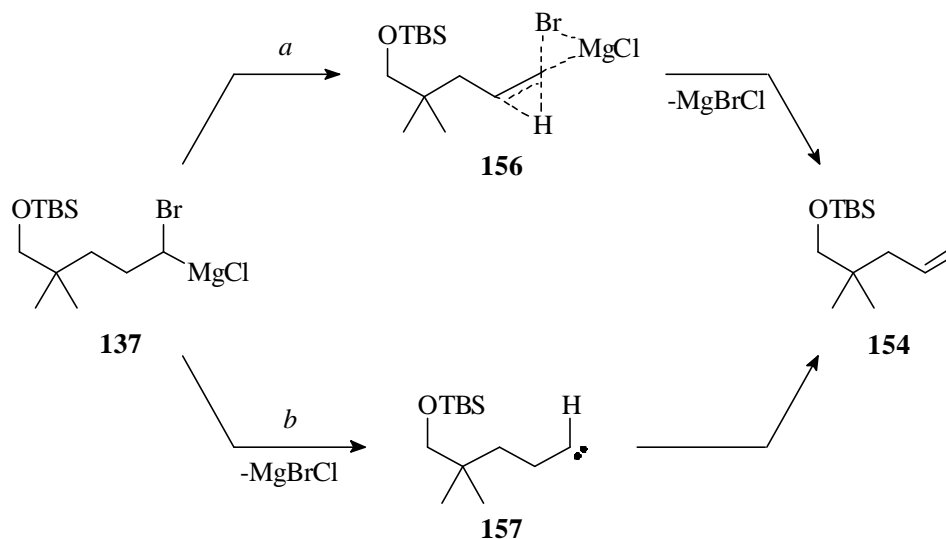
Wie die deuterierte Monobromverbindung **155** zeigt, war noch in geringer Menge das durch Iod-Magnesium-Austausch gebildete Carbenoid **137** vor Zugabe des D<sub>1</sub>-Methanols vorhanden.

Wie ist die Bildung des Olefins **154** zu erklären? Analog zu zahlreichen Beispielen aus der Literatur für Olefinbildungen aus Carbenoiden durch einen formalen 1,2-H-Shift<sup>[100]</sup> kommen zwei mechanistische Möglichkeiten in Betracht: Zum einen ist ein konzertierter Reaktionsverlauf über einen Übergangszustand wie **156** möglich<sup>[100]</sup> (Schema 98, a). Alternativ ist ein zweistufiger Reaktionsverlauf über ein Carben-Intermediat **157** zu diskutieren<sup>[100]</sup> (Schema 98, b).

<sup>a</sup> Dies wurde folgendermaßen überprüft: Auf einem anderen Weg wurde die Verbindung **140** hergestellt und die GC-Retentionszeit dieser Vergleichssubstanz mit den Daten für das Rohprodukt verglichen.

Dabei könnte sich das Carben **157** durch  $\alpha$ -Eliminierung von MgBrCl als Folge einer begrenzten (thermischen) Stabilität des Carbenoids **137** bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gebildet haben. Das Carben **157** kann dann die für Carbene typische Umlagerung<sup>[101]</sup> zum Olefin **154** eingehen.

Schema 98:



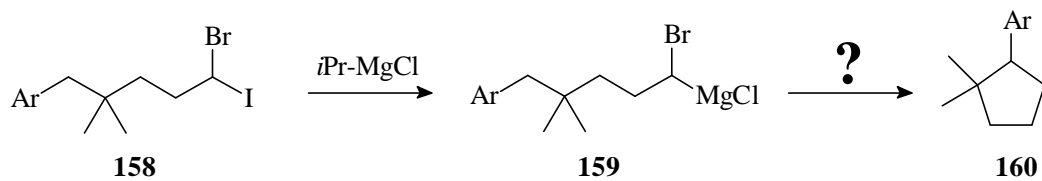
Die formale Insertion in die benachbarte C-H-Bindung unter Olefinbildung ist offensichtlich gegenüber einer Insertion in die  $\alpha$ -oxysubstituierte C-H-Bindung unter Cyclisierung bevorzugt. Auch bei Variation der Reaktionsbedingungen ( $\text{Et}_2\text{O}$  als Lösungsmittel,  $\text{EtMgCl}$  statt  $i\text{PrMgCl}$ ) konnte nur die Olefinbildung, aber keine Cyclisierung beobachtet werden<sup>a</sup>.

Um als mögliche Ursache für das Ausbleiben der erwarteten Cyclisierung einen störenden Einfluß durch Koordination der OTBS-Gruppe am Magnesium-Atom auszuschließen, wäre die Verwendung einer anderen aktivierenden Gruppe sinnvoll<sup>b</sup>. Diese sollte zum einen ein Elektronen-Donator sein, um eine positive Ladung am  $\alpha$ -C-Atom zu stabilisieren und damit eine C-H-Insertion über einen Hydrid-Transfer zu ermöglichen<sup>c</sup>, zum anderen keine (kaum) Tendenz zur Koordination am Magnesium-Atom aufweisen. Diese zwei Kriterien erfüllt z. B. der 4-Methoxyphenyl-Substituent. Es sollte daher im folgenden untersucht werden, ob eine Cyclisierung der Verbindung **159** beobachtet werden kann (Schema 99).

<sup>a</sup> In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß auch mit dem reaktiveren Brom-Lithium-Carbenoid **153**, welches auch schon *in situ* bei der Herstellung von **141** gebildet wurde, kein Cyclisierungsprodukt ausgehend von **141** erhalten werden konnte. Auch in diesem Fall wurde nur die Bildung des Olefins **154** gefunden.

<sup>b</sup> Möglicherweise wird durch eine Komplexierung des Magnesium-Atoms durch die OTBS-Gruppe die Stabilität des Carbenoids **137** infolge einer Schwächung der C-Mg-Bindung verringert, was zur Olefin-Bildung führt.

<sup>c</sup> Ohne  $\alpha$ -ständigen Elektronen-Donor-Substituenten sollte eine C-H-Insertion ausschließlich auf dem konzertiertem Weg stattfinden (vgl. Schema 87), da die aus einem Hydrid-Transfer resultierende positive Ladung nicht stabilisiert wäre.

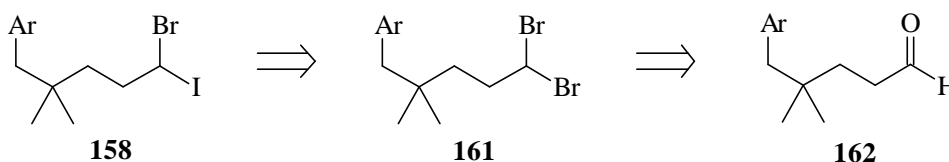
Schema 99: (*Ar* = 4-Methoxyphenyl)

## 6.2 Studien mit einer zweiten Modellverbindung

Nachdem das aus der Modellverbindung **141** erzeugte Carbenoid **137** keine Insertion in  $\alpha$ -OTBS-substituierte C-H-Bindung zeigte, sollte nun anstelle der OTBS-Gruppe ein 4-Methoxyphenyl-Substituent verwendet werden. Als Carbenoid-Vorläufer sollte die Bromiod-Verbindung **158** hergestellt werden.

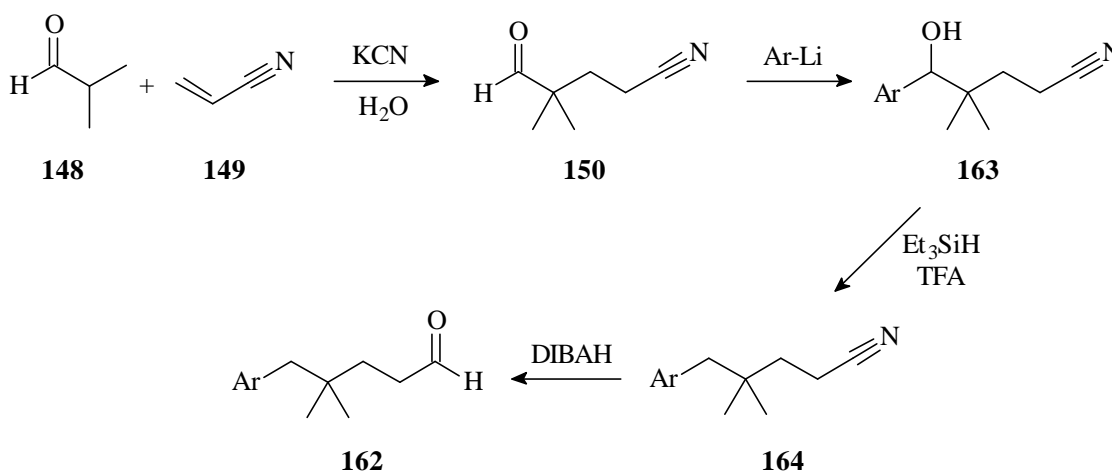
Bei der Einführung der geminalen Bromiod-Funktion sollte entsprechend wie bei der Synthese der ersten Modellverbindung **141** vorgegangen werden: Ausgehend von der Dibrom-Verbindung **161** sollte ein Brom-Lithium-Austausch mit anschließender Iodierung durchgeführt werden. Es war geplant, die dafür benötigte geminale Dibrom-Verbindung **161** nach der Synthesemethode von Takeda<sup>[97]</sup> aus dem Aldehyd **162** herzustellen (Schema 100).

Schema 100: (*Ar* = 4-Methoxyphenyl)



Der benötigte Aldehyd **162** war in 4 Stufen aus *iso*-Butylaldehyd **148** und Acrylnitril **149** zugänglich (Schema 101).

Schema 101: (*Ar* = 4-Methoxyphenyl)

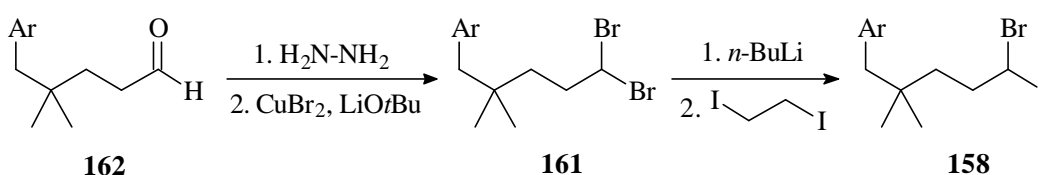


Der Aldehyd **150** wurde analog wie in Kap. 6.1 durch eine basenkatalysierte 1,4-Addition von *iso*-Butylaldehyd **148** an Acrylnitril **149** hergestellt<sup>[98]</sup>. Die Addition von 4-Methoxyphenyllithium an die Aldehydfunktion von **150** bei tiefen Temperaturen zwischen -100 und -70 °C lieferte nach einer abgewandelten Vorschrift von Hoye<sup>[102]</sup> in einer moderaten Ausbeute von 45 % den Alkohol **163**. Durch eine ionische Hydrierung unter Standardbedingungen<sup>[103]</sup> mit

Triethylsilan und Trifluoressigsäure konnte aus dem Alkohol **163** in einer Ausbeute von 71 % die Verbindung **164** erhalten werden. Die Reduktion mit 1 Äquiv. DIBALH führte dann zum benötigten Aldehyd **162** in einer Ausbeute von 85 %.

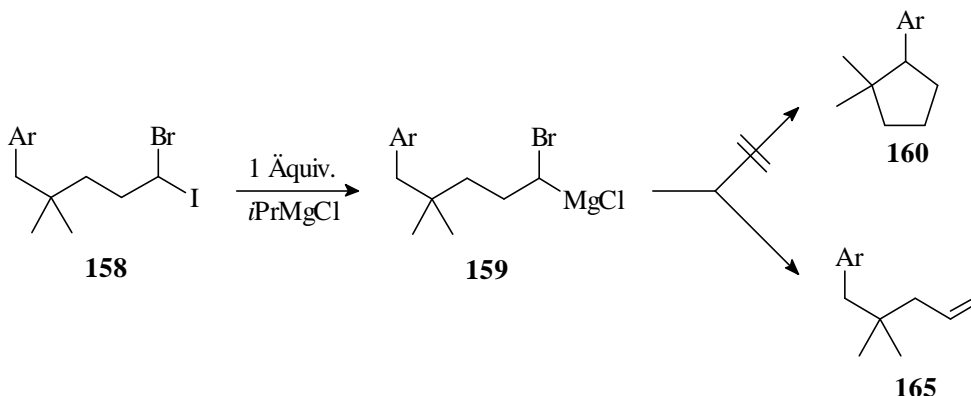
Ausgehend von dem Aldehyd **162** wurde dann das entsprechende Hydrazone gebildet und dieses mit  $\text{BrCuOtBu}$  zum Dibromid **161** in einer Ausbeute von 58 % umgesetzt<sup>[97]</sup> (Schema 102). Nachfolgender Brom-Lithium-Austausch mit einem Äquiv.  $n\text{-BuLi}$  und Iodierung des entstandenen Lithium-Carbenoids mit 1,2-Diodethan<sup>[93a]</sup> lieferte dann die Zielverbindung **158** in einer Ausbeute von 70 %.

Schema 102: ( $\text{Ar} = 4\text{-Methoxyphenyl}$ )



Um zu überprüfen, ob das aus der Bromiod-Verbindung **158** erzeugte Carbenoid **159** eine Insertion in die benzyliche C-H-Bindung eingeht, wurde die Verbindung **158** analog wie bei der OTBS-substituierten Verbindung **141** mit einem Äquiv.  $i\text{PrMgCl}$  bei  $-78^\circ\text{C}$  umgesetzt. Nach 1 h bei dieser Temperatur wurde die Reaktionslösung auf  $-20^\circ\text{C}$  erwärmt und anschließend weitere 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde bei diesem Versuch eine quantitative Bildung des terminalen Olefins **165** gefunden (Schema 103). Weitere Produkte ließen sich weder gaschromatographisch noch  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachweisen.

Schema 103: ( $\text{Ar} = 4\text{-Methoxyphenyl}$ )



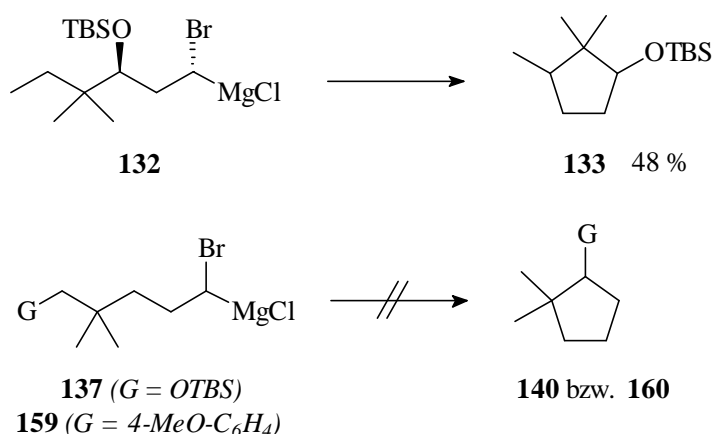
Die Bildung des Olefins **165** ist vermutlich entsprechend wie im Fall der OTBS-substituierten Verbindung **137** zu erklären (vgl. Schema 98). Offensichtlich findet auch in diesem Fall bevorzugt eine Insertion in die benachbarte C-H-Bindung unter Bildung des terminalen Olefins



**165** statt. Die erwünschte Insertion in die benzyliche C-H-Bindung wird wie im Fall des OTBS-Substituenten nicht beobachtet.

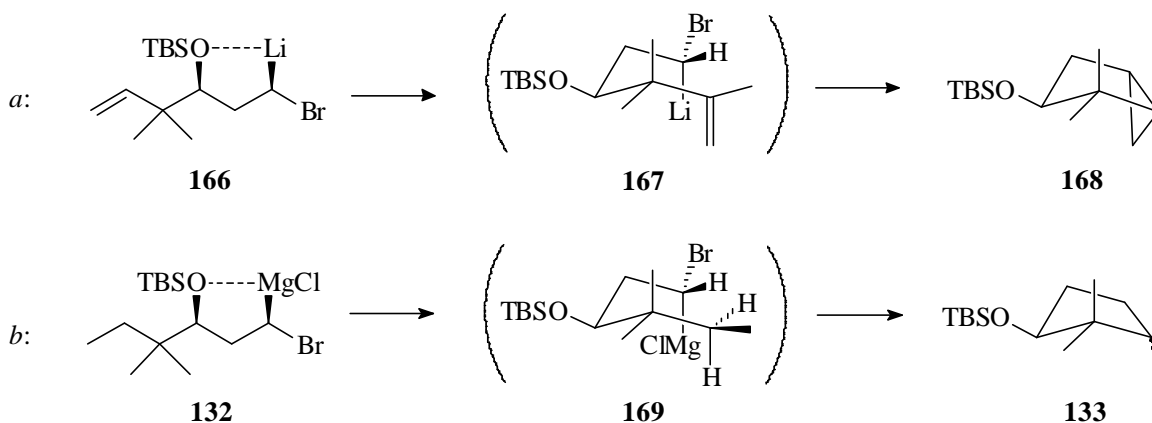
Dieses Ergebnis war aus dem Grund völlig unerwartet, da eine Cyclisierung mit der Verbindung **132** beobachtet werden konnte (Schema 104, vgl. Schema 89). Es ist daher sinnvoll, der Frage nachzugehen, welcher (strukturelle) Unterschied zwischen der Verbindung **132** und den hier eingesetzten Verbindungen **137** bzw. **159** für diese unterschiedliche Reaktivität entscheidend sein könnte.

Schema 104:



Offensichtlich spielt die OTBS-Gruppe am Kohlenstoff-Atom C3 eine besondere Rolle. Begünstigt die Ausbildung eines Fünfringchelats zwischen dem Sauerstoff-Atom und dem Magnesium-Atom die Cyclisierung im Fall von **132**? Zur Klärung dieser Frage ist ein Vergleich mit der intramolekularen Cyclopropanierung der strukturell verwandten Verbindung **166**<sup>[104]</sup> hilfreich (Schema 105, a): Dort wurde für die Reaktiv-Konformation **167** keine Beteiligung eines Fünfringchelats postuliert. Analoges sollte auch für die Reaktiv-Konformation **169** der Verbindung **132** anzunehmen sein, die zum Cyclisierungsprodukt **133** führt (Schema 105, b).

Schema 105:

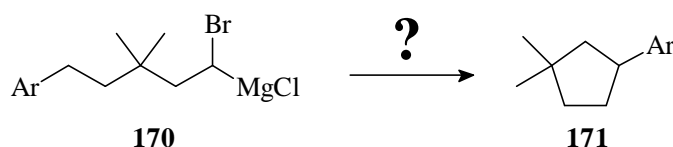


Die Möglichkeit zur Bildung eines Fünfringchelats im Fall der Verbindung **132** scheint daher nicht der Grund für die unterschiedlichen Tendenzen zur Cyclisierung von **132** und **137** bzw. **159** zu sein.

Es ist zu vermuten, daß eher der sterische Einfluß der OTBS-Gruppe entscheidend ist: Möglicherweise führt der Substituent am Kohlenstoff C3 dazu, daß die zur Cyclisierung führende Reaktiv-Konformation **169** mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eingenommen wird als bei den hier untersuchten Verbindungen **137** und **159**, wo sich kein Substituent an C3 befindet. Vermutlich ist bei den Verbindungen **137** bzw. **159** die Wahrscheinlichkeit für ein Zusammenkommen der beiden reaktiven Zentren so gering, daß die Insertion in die benachbarte C-H-Bindung unter Olefinbildung favorisiert ist.

Wie läßt sich dieses Erkenntnis nutzen? Es ist nicht sinnvoll, *einen* Substituenten an C3 in Verbindung **137** bzw. **159** einzuführen, da weitere Stereozentren im Molekülgerüst den stereochemischen Verlauf der C-H-Insertionsreaktion beeinflussen könnten und damit das Ergebnis der geplanten Untersuchung nicht aussagekräftig wäre. Eine bekannte Möglichkeit zur Erhöhung der Population der erforderlichen Reaktiv-Konformation für eine Cyclisierung ist die Nutzung des geminalen Dimethyleffektes<sup>[105]a</sup>. Es sollte daher untersucht werden, ob mit der Verbindung **170**, welche an C3 *zwei* Methyl-Substituenten besitzt, eine Cyclisierung beobachtet wird (Schema 106).

Schema 106: (*Ar* = 4-Methoxyphenyl)



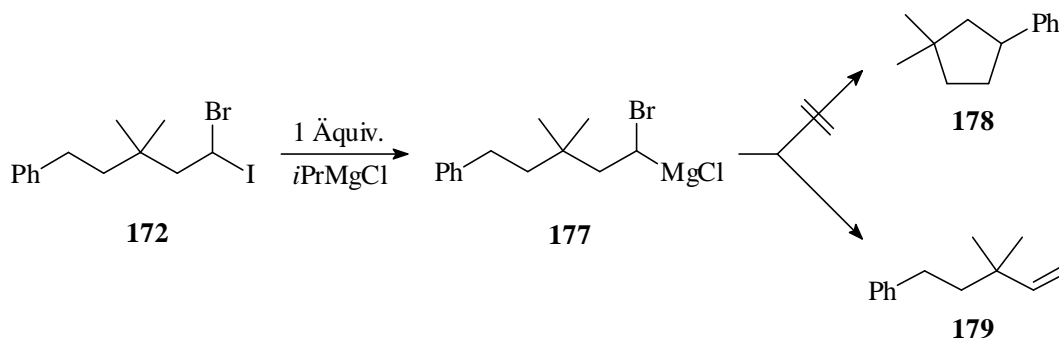
<sup>a</sup> Dabei nutzt man aus, daß Konformationen, bei denen die beiden reaktiven Zentren räumlich weit entfernt sind, durch sterische Wechselwirkungen energetisch ungünstiger und damit weniger stark populiert sind.

Die 1,4-Addition einer 2-Phenylethyl-kupfer(I)-Verbindung an Acrylsäureethylester **175** in Gegenwart von Bortrifluorid nach einer Vorschrift von Yamamoto<sup>[77b]</sup> lieferte den gesättigten Ester **176** in einer Ausbeute von 40 %. Nachfolgende Reduktion des Esters mit 1 Äquiv. DIBALH führte zur Vorstufe für die 1,1-Dibromverbindung, dem Aldehyd **174**, in einer Ausbeute

von 86 %. Durch anschließende Umsetzung zum Hydrazon und dessen Reaktion mit dem  $\text{BrCuOtBu}$ -Reagenz<sup>[97]</sup> konnte die Dibromverbindung **173** in einer Ausbeute von 45 % erhalten werden. Diese lieferte nach Brom-Lithium-Austausch und anschließender Iodierung des entstandenen Lithium-Carbenoids mit 1,2-Diodethan<sup>[93a]</sup> die erwünschte Bromiod-Verbindung **172** in einer Ausbeute von 65 %.

Analog wie bei den bisher untersuchten Modellverbindungen wurde aus der Bromiod-Verbindung **172** mit 1 Äquiv.  $i\text{PrMgCl}$  bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  das Magnesium-Carbenoid **177** erzeugt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  rührte man die Reaktionslösung weitere 20 h bei dieser Temperatur. Anschließend wurde als einziges Produkt das terminale Olefin **179** erhalten (Schema 109), dessen Bildung sich analog zu den anderen Testsystemen erklären lassen sollte (vgl. Schema 98).

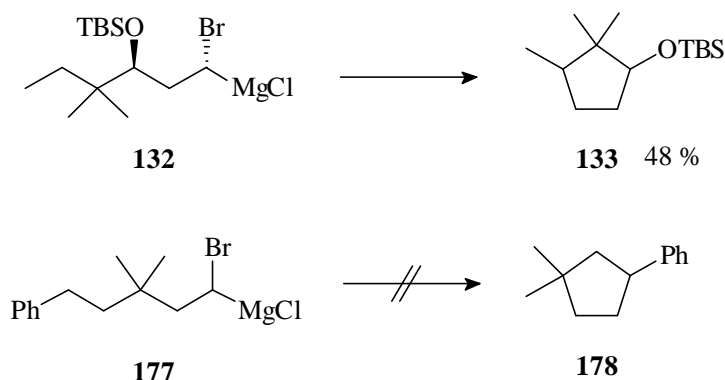
Schema 109:



Eine Variation der Reaktionsbedingungen ( $\text{Et}_2\text{O}$  statt THF,  $\text{EtMgCl}$  statt  $i\text{PrMgCl}$ ) führte ebenfalls nicht zum erwünschten Cyclisierungsprodukt **178**, sondern ebenfalls zum Olefin **179**. Wie dieses Ergebnis zeigt, läßt sich auch durch eine Vororientierung der beiden reaktiven Zentren durch den geminalen Dimethyleffekt<sup>[105]</sup> keine Cylisierung erreichen. Offensichtlich reicht diese Vororientierung nicht aus, um mit einer Insertion in die benachbarte C-H-Bindung zu konkurrieren, die zur Bildung des Olefins **179** führt.

Im vorherigen Kapitel wurde angenommen, daß der sterische Einfluß der OTBS-Gruppe an C3 aufgrund einer höheren Population der Reaktiv-Konformation für die Tendenz der Verbindung **132** zur Cyclisierung entscheidend ist. Wie ein struktureller Vergleich der Verbindungen **132** und **177** zeigt (Schema 110), so ist nicht offensichtlich, warum es nicht auch im Fall von Verbindung **177** zu einer Cyclisierung kommt.

Schema 110:

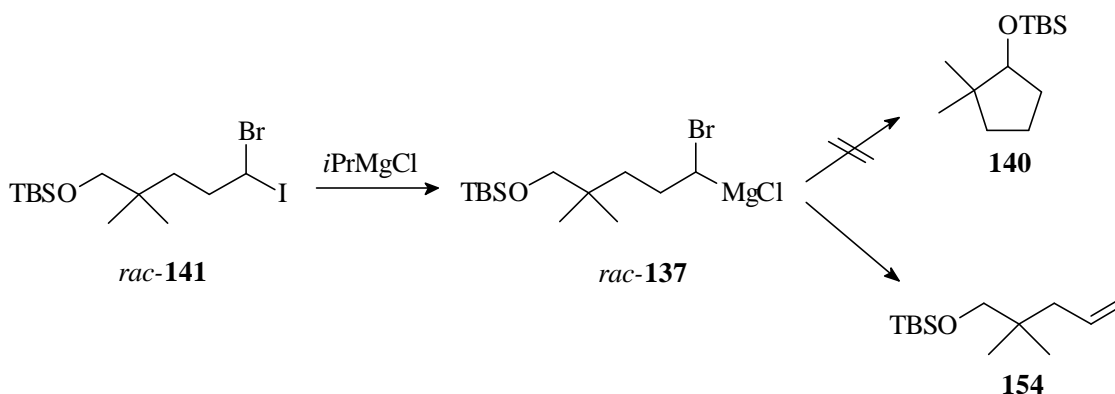


Eine eindeutige Erklärung dafür, warum gerade im Fall von **132** eine Cyclisierung im Unterschied zu den hier eingesetzten Verbindungen beobachtet wird, steht damit noch aus. Aus diesem Grund soll auf eine weitergehende Untersuchung dieses Phänomens an dieser Stelle verzichtet werden.

## 7. Zusammenfassung: Teil II

Zur Untersuchung, ob die Carbenoid-Insertion in eine  $\alpha$ -oxysubstituierte C-H-Bindung über einen konzertierten einstufigen Prozeß oder über einen zweistufigen Reaktionsmechanismus mit Hydrid-Transfer abläuft, sollte die enantiomerenreine Verbindung **137** verwendet werden. Wie aber bereits ein Vorversuch mit dem racemischen Carbenoid **137** zeigte, fand hier keine C-H-Insertion unter Bildung des Cyclisierungsproduktes **140** statt. Es wurde das terminale Olefin **154** erhalten, welches entweder direkt aus dem Carbenoid **137** oder über ein Carben-Intermediat gebildet wurde (Schema 111).

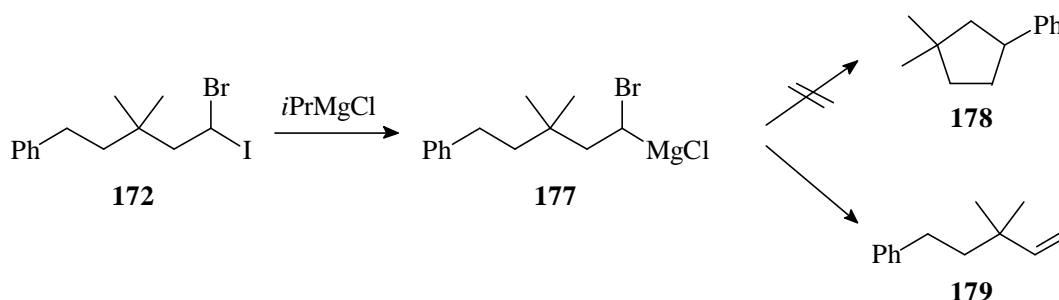
Schema 111:



Ein entsprechendes Ergebnis erhielt man, wenn anstelle der OTBS-Gruppe ein nicht am Magnesium-Atom koordinierender 4-Methoxyphenylsubstituent verwendet wurde, so daß als Ursache für das Ausbleiben der Cyclisierung im Fall der Verbindung **137** ein störender Einfluß der OTBS-Gruppe ausgeschlossen werden kann.

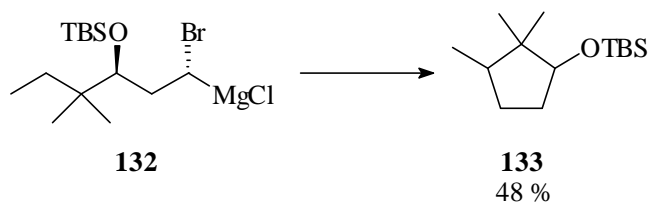
Es wurde eine zu geringe Population der Reaktiv-Konformation für die geplante Cyclisierung der Verbindung **137** angenommen. Daher wurde versucht, durch Ausnutzung eines geminalen Dimethyleffektes<sup>[105]</sup> die Wahrscheinlichkeit für das Zusammenkommen der beiden reaktiven Zentren zu erhöhen. Aus diesem Grund wurde Verbindung **177** eingesetzt. Auch mit dieser Verbindung **177** konnte jedoch keine Bildung des Cyclisierungsproduktes **178** beobachtet werden. Es wurde ausschließlich das terminale Olefin **179** gebildet (Schema 112).

Schema 112:



Da die Gründe, warum im Gegensatz zu den hier verwendeten Verbindungen mit der Verbindung **132** eine Cyclisierung beobachtet wurde<sup>[93a]</sup> (Schema 113, vgl. auch Schema 89), nicht offensichtlich sind, wurde auf weitere Untersuchungen an dieser Stelle verzichtet.

Schema 113:



## B Experimenteller Teil



## 1. Allgemeine Vorbemerkungen

### 1.1 Allgemeines

Alle Reaktionen bei tiefen Temperaturen und/oder mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in ausgeheizten Glasgefäßen unter einer Schutzgasatmosphäre aus Sauerstoff-freiem, trockenem Argon durchgeführt. Kanülen, Spritzen und Transfernadeln wurden getrocknet und vor Gebrauch mit Schutzgas gespült.

Alle angegebenen Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Die bei Vakuumdestillationen angegebenen Drücke beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf den Enddruck der verwendeten Pumpe.

### 1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Alle verwendeten Lösungsmittel und Reagenzien wurden wie folgt gereinigt, getrocknet und unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) aufbewahrt:

*Benzol* und *Toluol* wurden mit konz. Schwefelsäure ausgeschüttelt, anschließend zweimal mit 10%iger wäßriger Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Natrium bis zur charakteristischen Blaufärbung von Benzophenon refluxiert und destilliert.

*Diethylether* wurde zur Vortrocknung eine Woche über Kaliumhydroxid gelagert und anschließend über fein verteiltem Natrium bis zur charakteristischen Blaufärbung von Benzophenon refluxiert und destilliert.

*Dimethylsulfoxid* wurde 3 h über Calciumhydrid refluxiert und anschließend fraktioniert destilliert.

*Essigsäure* wurde 2 h mit Essigsäureanhydrid refluxiert und anschließend destilliert.

*Ethanol* wurde mit Natrium (10 g/L) bis zur Auflösung gerührt, dann mit Phthalsäurediethylester (28 g/L) versetzt, 5 h refluxiert und anschließend destilliert.

*Methylenchlorid* wurde drei Tage über Calciumhydrid refluxiert und anschließend destilliert.

*Petrolether* (Siedebereich 40-60 °C) wurde drei Tage über Calciumhydrid refluxiert und anschließend destilliert.

*pH 7-Puffer*: 56.2 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  und 213.2 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  in 1 l Wasser.

*Pyridin*, *Di-* und *Trialkylamine* wurden mehrere Tage über Calciumhydrid refluxiert und anschließend fraktioniert destilliert.

*Tetrahydrofuran* wurde zur Vortrocknung mehrere Wochen über Kaliumhydroxid gelagert und anschließend zweimal über Kalium bis zur charakteristischen Blaufärbung von Benzophenon refluxiert und destilliert.

*Trapp-Mischung*: 2 Vol.-Anteile THF, je 1 Vol.-Anteil Diethylether und Petrolether.

### 1.3 Metallorganische Reagenzien

Der Gehalt von Organolithiumverbindungen wurde nach der Methode von Suffert<sup>[106]</sup> bestimmt. Grignard-Lösungen wurden nach Gilman<sup>[107]</sup> titriert.

### 1.4 Chromatographie

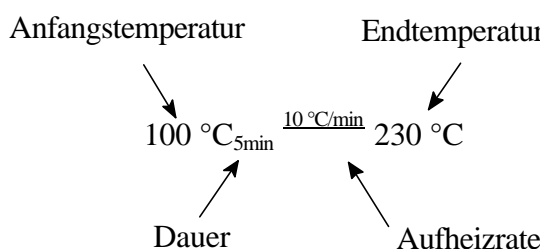
Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glas (mit Fluoreszenzindikator F-254) der Firma Merck verwendet.

Die Dünnschichtchromatogramme wurden durch Eintauchen in eine Lösung von 6.25 g Molybdätophosphorsäure, 2.50 g Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat, 12 ml Schwefelsäure in 230 ml Wasser und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftgebläse angefärbt.

Für die Flashchromatographie (FC) wurde Kieselgel der Firma Merck (Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$ , 230-400 mesh) verwendet. Die jeweiligen Durchmesser der Säulen sowie die erforderlichen Mengen an Kieselgel wurden in Anlehnung an die von Still<sup>[108]</sup> beschriebenen Empfehlungen gewählt.

Die analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte auf einem Gerät der Firma Gynkotec (Gynkosoftware Software) mit Diodenarraydetektor auf den Säulen Chiralcel OD und Chiralcel OJ der Firma Daicel.

Für die analytische Gaschromatographie (GC) wurde ein Gaschromatograph Sichromat 3 der Firma Siemens und der Integrator Chromatopac C-R3A der Firma Shimadzu verwendet. Die Untersuchungen wurden auf einer Kapillarsäule Durabond 5 (0.3 mm  $\times$  30 m) mit Helium (0.9 bar) als Trägergas durchgeführt. Temperaturprogramme werden wie folgt angegeben:



Die analytische Gaschromatographie zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse erfolgte auf dem gleichen Gerät auf der Säule CP-Chirasil Dex CB der Firma Chrompack (isotherm bei 100 °C, 240 °C Injektionstemp., 250 °C Detektortemp., Helium 0.9 bar). Zur Auswertung wurde das Programm Chromeleon der Firma Dionex verwendet.

## 1.5 Drehwerte

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 241 gemessen. Es wurden getrocknete Lösungsmittel verwendet.

## 1.6 Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden in der analytischen Abteilung des Fachbereichs Chemie mit einem CHN-Rapid-Elementaranalysator der Firma Heraeus durchgeführt.

## 1.7 Kernresonanzspektroskopie

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden an den Geräten ARX 200, AC 200, AC 300, AM 400 und AMX 500 der Firma Bruker gemessen. Die chemischen Verschiebungen wurden in  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren auf das Restprotonensignal des deuterierten Lösungsmittels ( $^1\text{H}$ -NMR:  $\text{CHCl}_3 = 7.25$  ppm,  $\text{C}_6\text{H}_6 = 7.16$  ppm) und bei  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren auf das deuteriumgekoppelte Signal des Lösungsmittels ( $\text{CDCl}_3 = 77.0$  ppm,  $\text{C}_6\text{D}_6 = 128.0$  ppm) bezogen.

Für die Beschreibung der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quin (Quintett), sept (Septett), m (Multiplett), b (verbreitertes Signal).

## 1.8 Ozonolysen

Die Ozonolysen wurden mit einem Ozongenerator des Typs OZ 503 der Firma Fischer durchgeführt. Dabei wurde über Phosphorpentoxid vorgetrockneter Sauerstoff verwendet.

## 1.9 Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsgerät nach Dr. Tottoli der Firma Büchi ermittelt.

## 1.10 Massenspektroskopie

Für die Messungen wurden ein Varian MAT CH 7A (Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV)) und ein Varian MAT 711 (hochaufgelöste Massenspektren (HRMS)) verwendet.

## 1.11 Arbeiten bei sehr tiefen Temperaturen

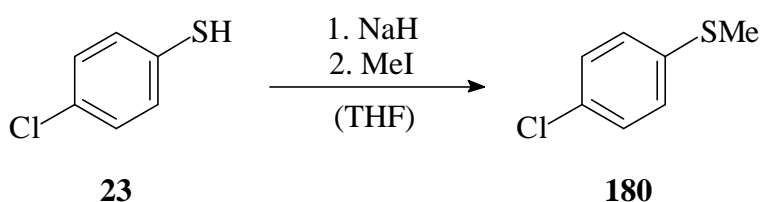
Die Temperaturen des Kältebades (Ethanol als Kühlflüssigkeit) wurde mit einem GTH 215 Präzisionsdigitalthermometer der Firma Greisinger gemessen; es wurde kein Innenthermometer verwendet. Als Apparaturen wurden langhalsige Stickstoffkolben eingesetzt.

## Teil I: SYNTHESE UND REAKTIONEN ENANTIOMERENREINER GRIGNARD-REAGENZIEN

### 2. Modellstudien ausgehend von racemischem Sulfoxid

#### 2.1 Synthese von *rac*-4-Chlorphenyl-1-chlor-2-phenylethylsulfoxid

##### 2.1.1 Synthese von 4-Chlorphenylmethanethiol (**180**)<sup>[6a]</sup>



Eine Suspension von 8.96 g (280 mmol) Natriumhydrid (75%ig in Mineralöl) in 200 ml abs. THF wurde bei 0 °C in 30 min mit einer Lösung von 40.5 g (280 mmol) 4-Chlorthiophenol (**23**) in 100 ml abs. THF versetzt. Nach 30 min Rühren bei RT tropfte man in 30 min eine Lösung von 26 ml (420 mmol) Methyljodid in 50 ml abs. THF zu und erhitze die Reaktionslösung 4 h unter Rückfluß. Anschließend gab man 200 ml Wasser hinzu, trennte die organische Phase ab und trocknete sie mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und nach Destillation im Vakuum erhielt man 42.0 g (265 mmol, 95 %) des Sulfids **180** als farbloses Öl (Sdp.: 80 °C, 1.5 mbar; Lit.<sup>[109]</sup>: 74-76 °C, 1.3 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

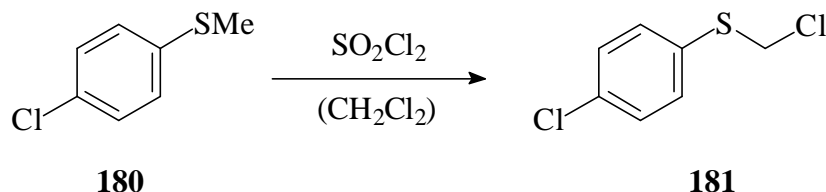
δ = 2.44 (s, 3H), 7.14 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 16.1, 127.8 (2C), 128.8 (2C), 130.7 (C<sub>q</sub>), 136.9 (C<sub>q</sub>).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[110]</sup> überein.

### 2.1.2 Synthese von 4-Chlorphenyl-chlormethylsulfid (**181**)<sup>[6a]</sup>



Zu einer Lösung von 38.0 g (240 mmol) 4-Chlorphenylmethylsulfid (**180**) in 300 ml abs. Dichlormethan wurde in 30 min eine Lösung von 21 ml (263 mmol) frisch destilliertem Sulfurylchlorid in 50 ml abs. Dichlormethan gegeben und die entstandene Reaktionslösung 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach 12 h Rühren bei RT entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und erhielt nach fraktionierter Destillation 40.3 g (209 mmol, 87 %) des Sulfids **181** als farbloses Öl (Sdp.: 84 °C, 1.6 mbar, Lit.<sup>[111]</sup>: 90 °C, 2.0 mbar).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

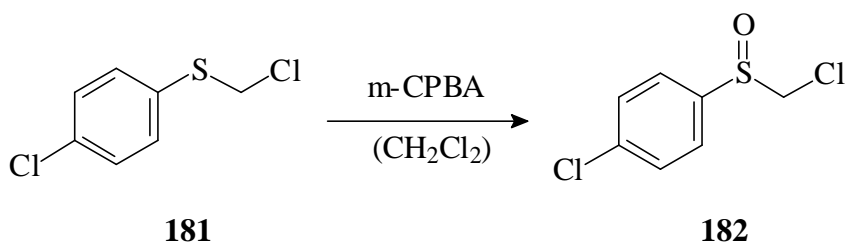
δ = 4.91 (s, 2H), 7.32 (d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 50.8, 129.4 (2C), 132.4 (2C), 134.4 (C<sub>q</sub>), 136.9 (C<sub>q</sub>).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[112]</sup> überein.

### 2.1.3 Synthese von 4-Chlorphenyl-chlormethylsulfoxid (**182**)



Zu einer Lösung von 40.3 g (210 mmol) 4-Chlorphenyl-chlormethylsulfid (**181**) in 250 ml Dichlormethan gab man bei -70 °C in 10 min 51.8 g (210 mmol) 70%iger m-CPBA in drei Portionen und ließ die Temperatur anschließend innerhalb von 4 h auf -15 °C ansteigen. Nach Zugabe von 210 ml 1 M wässriger Natriumhydroxid-Lösung wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 4:1) wurden 36.6 g (175 mmol, 83 %) des Sulfoxids **182** als farblose Kristalle erhalten (Smp. 84 °C, Lit.<sup>[6a]</sup>: 85 °C).

**$^1\text{H}$ -NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 4.40$  (s, 2H), 7.55 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H).

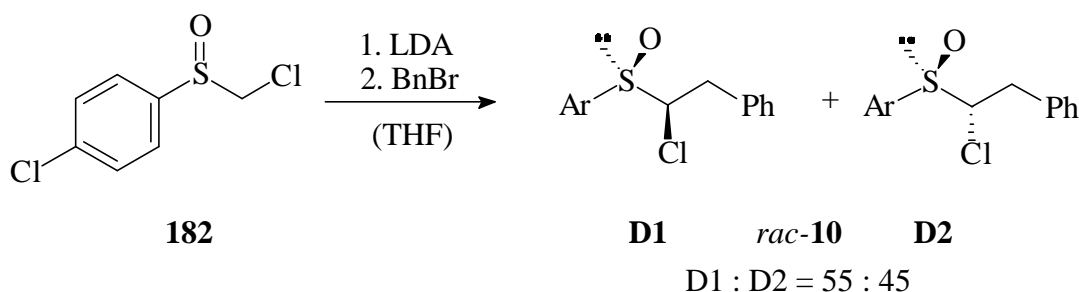
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 61.0$ , 126.3 (2C), 129.8 (2C), 138.5 ( $\text{C}_q$ ), 139.4 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.30 (Pentan/Ethylacetat 2:1).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[6a]</sup> überein.

#### 2.1.4 Synthese von *rac*-4-Chlorphenyl-1-chlor-2-phenylethylsulfoxid (**10**)<sup>[6a]</sup>



Die Lösung von 28.0 ml (200 mmol) abs. Diisopropylamin in 300 ml abs. THF wurde bei  $-70^\circ\text{C}$  in 15 min mit 125 ml (200 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.60 M in Hexan) versetzt und die entstandene Reaktionslösung in 30 min auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt. Nach 15 min bei  $0^\circ\text{C}$  kühlte man den Ansatz auf  $-78^\circ\text{C}$  ab und gab bei dieser Temperatur in 1 h eine Lösung von 41.8 g (200 mmol) 4-Chlorphenyl-chlormethylsulfoxid (**182**) in 100 ml abs. THF hinzu. Die Reaktionslösung wurde weitere 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend bei dieser Temperatur in 10 min mit einer Lösung von 23.8 ml (200 mmol) Benzylbromid in 20 ml abs. THF versetzt. Nach Erwärmen auf  $-30^\circ\text{C}$  in 2 h gab man 250 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzu und trennte die organische Phase ab. Die wässrige Phase extrahierte man dreimal mit je 100 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (Kieselgel, Pentan/Ethylacetat 10:1) wurden 50.9 g (170 mmol, 85 %) des racemischen Sulfoxids **10** als Diastereomergemisch mit einem Verhältnis D1 : D2 von 55 : 45 laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse in Form farbloser Kristalle erhalten (Smp.:  $84^\circ\text{C}$ , Lit.<sup>[6a]</sup>:  $86^\circ\text{C}$ ).

**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 2.72 (dd,  $^2J$  = 14.3 Hz,  $^3J$  = 9.5 Hz, 1H, D1), 3.20 (dd,  $^2J$  = 14.5 Hz,  $^3J$  = 9.6 Hz, 1H, D2), 3.62 (dd,  $^2J$  = 14.5 Hz,  $^3J$  = 3.0 Hz, 1H, D2), 3.64 (dd,  $^2J$  = 14.3 Hz,  $^3J$  = 4.8 Hz, 1H, D1), 4.51 (dd,  $^3J$  = 9.6 Hz,  $^3J$  = 2.9 Hz, 1H, D2), 4.68 (dd,  $^3J$  = 9.6 Hz,  $^3J$  = 4.7 Hz, 1H, D1), 7.25-7.71 (m, 9H, D1 und D2).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 37.1 (D1), 37.4 (D2), 76.3 (D2), 77.1 (D1), 127.1 (2C, D2), 127.3 (2C, D1), 127.6 (D2), 128.7 (D1), 128.9 (2C, D1), 129.3 (4C, D1 und D2), 129.5 (2C, D1), 129.6 (2C, D2), 129.9 (2C, D2), 134.9 ( $\text{C}_q$ , D2), 135.2 ( $\text{C}_q$ , D1), 137.5 ( $\text{C}_q$ , D1), 138.4 ( $\text{C}_q$ , D1), 138.5 ( $\text{C}_q$ , D2), 139.0 ( $\text{C}_q$ , D2).

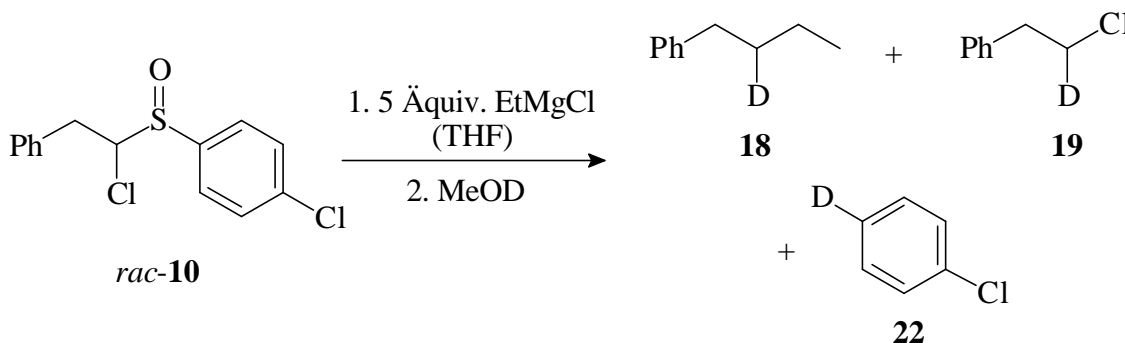
**$R_f$ -Wert:** 0.23 (Pentan/Ethylacetat 5:1).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[6a]</sup> überein.

## 2.2 Untersuchungen zur Carbenoid-Homologisierungs-Geschwindigkeit

### 2.2.1 Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF

#### Versuch 1:



Zu 0.85 ml (1.50 mmol) einer Ethylmagnesiumchlorid-Lösung (1.78 M in THF) wurde bei  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine auf  $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgekühlte Lösung von 90 mg (0.30 mmol) des racemischen Sulfoxids **10** in 0.35 ml abs. THF gegeben. Nach Erwärmen auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 30 min hielt man die Temperatur 12 h konstant, wobei man nach 1.5 h, 2.0 h, 2.5 h, 3.0 h und 12.5 h jeweils 50  $\mu\text{l}$  für die gaschromatographische Untersuchung entnahm (Tabelle 19). Anschließend wurden bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  0.14 ml (3.50 mmol)  $\text{D}_1$ -Methanol, 5 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung und 1 ml Wasser zugegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt (Eisbad, 20 min: 100 mbar, dann 1 min: 30 mbar) und das erhaltene Rohprodukt  $^2\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch sowie gaschromatographisch untersucht. Nach FC (Kieselgel, Pentan) erhielt man 24 mg (0.18 mmol, 60 %) 1-Phenyl-2-deuterio-butan (**18**), 8 mg (57  $\mu\text{mol}$ , 19 %) 1-Chlor-1-deuterio-2-phenylethan (**19**) und 27 mg (0.24 mmol, 81 %) 1-Chlor-4-deuterio-benzol (**22**) jeweils als farblose Öle.

Tabelle 19:

Nr.	Temperatur	Abgelaufene Zeit	Verhältnis laut GC <b>18 : 19</b>
1	$-90\text{ }^{\circ}\text{C}$	Beginn	-
2	$-70\text{ }^{\circ}\text{C}$	1.5 h	20 : 80
3	$-70\text{ }^{\circ}\text{C}$	2.0 h	39 : 61
4	$-70\text{ }^{\circ}\text{C}$	2.5 h	49 : 51
5	$-70\text{ }^{\circ}\text{C}$	3.0 h	55 : 45
6	$-70\text{ }^{\circ}\text{C}$	12.5 h	70 : 30 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Das Verhältnis **18** : **19** von 70 : 30 wurde durch  $^2\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie bestätigt.  
Das Verhältnis von **18** : **19** : **22** wurde zu 35 : 15 : 50 laut GC- und  $^2\text{H}$ -NMR-Analyse bestimmt.



**1-Phenyl-2-deuterio-butan (18):****<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 0.92 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.35 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 1H), 2.58 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H), 7.10-7.25 (m, 5H).**<sup>2</sup>H-NMR** (77 MHz, CHCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.62 (s, 1D).**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 13.9, 22.5, 33.2 (t, J<sub>C,D</sub> = 19.4 Hz), 35.4, 125.4, 128.2 (2C), 128.5 (2C), 142.7 (C<sub>q</sub>).**GC** (100 °C<sub>5min</sub>  $\xrightarrow{10\text{ °C/min}}$  230 °C): t<sub>R</sub> = 6.5 min**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.50 (100 % Pentan).

Die <sup>1</sup>H-, <sup>2</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die GC-Retentionszeit stimmen mit den Literaturwerten<sup>[8]</sup> überein.

**1-Chlor-1-deuterio-2-phenylethan (19):****<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 3.05 (d, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H), 3.64-3.78 (m, 1H), 7.02-7.24 (m, 5H).**<sup>2</sup>H-NMR** (77 MHz, CHCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.70 (s, 1D).**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 39.1, 44.6 (t, J<sub>C,D</sub> = 22.8 Hz), 126.7, 128.3 (2C), 128.5 (2C), 138.0 (C<sub>q</sub>).**GC** (100 °C<sub>5min</sub>  $\xrightarrow{10\text{ °C/min}}$  230 °C): t<sub>R</sub> = 8.1 min**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.28 (100 % Pentan).

Die <sup>1</sup>H-, <sup>2</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die GC-Retentionszeit stimmen mit den Literaturwerten<sup>[8]</sup> überein.

**1-Chlor-4-deuterio-benzol (22):****<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 7.29 (d, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2H).**<sup>2</sup>H-NMR** (77 MHz, CHCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.27 (s, 1D).**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  = 126.1 (t, J<sub>C,D</sub> = 24.7 Hz), 128.4 (2C), 129.4 (2C), 134.0 (C<sub>q</sub>).**GC** (100 °C<sub>5min</sub>  $\xrightarrow{10\text{ °C/min}}$  230 °C): t<sub>R</sub> = 4.6 min**R<sub>F</sub>-Wert:** 0.65 (100 % Pentan).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[113]</sup> überein.

**Versuch 2:**

Gleicher Ansatz wie bei Versuch 1, aber mit folgenden Unterschieden in der Temperaturführung: Der Versuch wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  begonnen und die Reaktionslösung in 1.5 h auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Bei Erreichen von  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  nach 1 h und von  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  nach 1.5 h wurden Proben für die GC-Analyse entnommen (Tabelle 20). Nach der Probenentnahme bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  beendete man die Reaktion entsprechend wie bei Versuch 1.

*Tabelle 20:*

Nr.	Temperatur	Abgelaufene Zeit	Verhältnis laut GC <b>18 : 19</b>
1	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	Beginn	-
2	$-50\text{ }^{\circ}\text{C}$	1.0 h	75 : 25
3	$-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	1.5 h	97 : 3 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dieses Verhältnis wurde durch  $^2\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie bestätigt

**2.2.2 Einsatz von 10 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF**

Gleicher Ansatz wie unter 2.2.1 mit Einsatz von 10 Äquiv. (3.00 mmol) Ethylmagnesiumchlorid. Der Versuch wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  begonnen und die Reaktionslösung in 30 min auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Nach 2 h Rühren bei dieser Temperatur beendete man die Reaktion entsprechend wie bei den Versuchen unter 2.2.1. Proben für die GC-Analyse wurden nach 1.5 h und 2.5 h entnommen (Tabelle 21).

*Tabelle 21:*

Nr.	Temperatur	Abgelaufene Zeit	Verhältnis laut GC <b>18 : 19</b>
1	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	Beginn	-
2	$-70\text{ }^{\circ}\text{C}$	1.5 h	91 : 9
3	$-70\text{ }^{\circ}\text{C}$	2.5 h	98 : 2 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dieses Verhältnis wurde durch  $^2\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie bestätigt

### 2.2.3 Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in Et<sub>2</sub>O/Toluol

Zu 0.83 ml (1.50 mmol) Ethylmagnesiumchlorid (1.81 M in Diethylether) wurde bei -78 °C in 10 min eine nicht vorgekühlte Lösung<sup>a</sup> von 90 mg (0.30 mmol) des racemischen Sulfoxids **10** in 0.35 ml abs. Toluol gegeben. Die Temperaturführung und Probenentnahme war analog Versuch 2 unter 2.2.1.

Tabelle 22:

Nr.	Temperatur	Abgelaufene Zeit	Verhältnis laut GC <b>18 : 19</b>
1	-78 °C	Beginn	-
2	-50 °C	1.0 h	63 : 37
3	-30 °C	1.5 h	93 : 7 <sup>A</sup>

<sup>A</sup> Dieses Verhältnis wurde durch <sup>2</sup>H- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestätigt

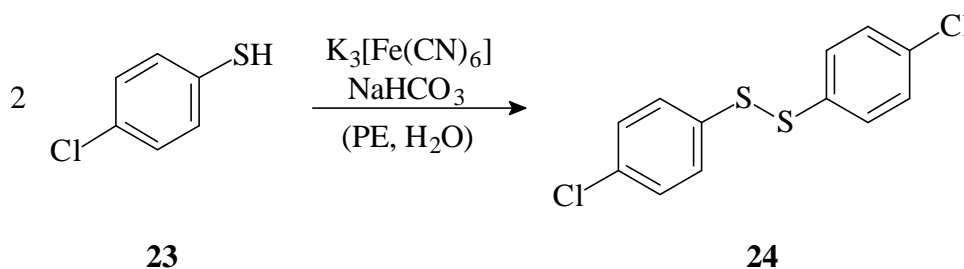
---

<sup>a</sup> Beim Abkühlen der Lösung kristallisierte das Sulfoxid teilweise wieder aus.

### 3. Versuche mit diastereo- und enantiomerenreinem Sulfoxid

#### 3.1 Synthese von (*R,R*)-4-Chlorphenyl-1-chlor-2-phenylethylsulfoxid

##### 3.1.1 Synthese von Bis(4-chlorphenyl)-disulfid (**24**)<sup>[114]</sup>



Zu einer Lösung von 80.0 g (0.55 mol) 4-Chlorthiophenol (**23**) in 700 ml PE wurde eine Lösung von 500 g (1.52 mol) Kaliumhexacyanoferrat(III) und 128 g (1.52 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 2400 ml Wasser gegeben. Die Reaktionsmischung rührte man 3 d, trennte anschließend die organische Phase ab und extrahierte die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit je 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dreimal mit je 50 ml Wasser und dreimal mit je 50 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer und erhielt nach Umkristallisation des Rückstandes aus 800 ml PE 70.0 g (0.26 mol, 96 %) des Disulfids **24** als hellgelbe Kristalle (Smp.: 70 °C, Lit.<sup>[6a]</sup>: 71 °C).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

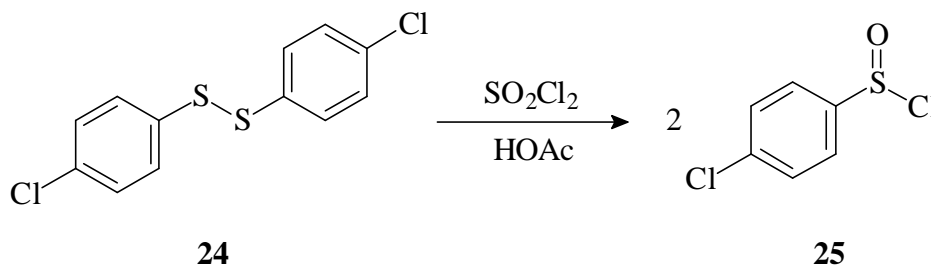
$\delta$  = 7.38 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 4H) 7.25 (d, <sup>3</sup>J = 8.9 Hz, 4H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 129.0 (4C), 129.2 (4C), 133.7 (2C), 235.1 (2C).

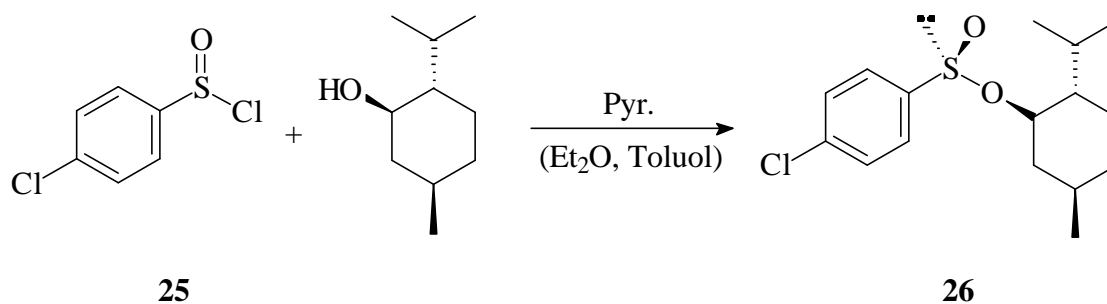
Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[6a]</sup> überein.

### 3.1.2 Synthese von 4-Chlorphenylsulfinsäurechlorid (**25**)<sup>[115]</sup>



Zu einer Mischung aus 50.0 g (0.164 mol) des Disulfids **24** und 20 ml (0.349 mmol) abs. Essigsäure wurden unter Argon-Atmosphäre bei  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  in 60 min 43 ml (0.535 mmol) frisch destilliertes Sulfurylchlorid gegeben. Die entstandene Reaktionslösung ließ man auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  auftauen, 4 h bei dieser Temperatur, 12 h bei RT und 1 h bei  $35\text{ }^\circ\text{C}$  rühren. Das entstandene Acetylchlorid wurde anschließend im Ölpumpenvakuum (0.3 mbar) entfernt und ein gelber Feststoff erhalten. Aufgrund der Reaktivität des Produktes wurde auf eine analytische Untersuchung des Rückstandes verzichtet und dieser direkt unter Annahme einer quantitativen Bildung des Sulfinsäurechlorids **25** umgesetzt.

### 3.1.3 Synthese von (1*S*,2*R*,4*R*)-Menthyl-(*S*)-4-chlorphenylsulfinat (**26**)<sup>[6a]</sup>



Zu einer Lösung von 64.0 g (0.328 mol) des Sulfinsäurechlorids **25** in 160 ml abs. Toluol und 500 ml abs. Diethylether gab man bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  in 1 h eine Lösung von 51.3 g (0.328 mmol) (-)-Menthol in 27 ml (0.328 mmol) abs. Pyridin. Nach 12 h Rühren bei RT gab man 250 ml Wasser hinzu, trennte die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit je 120 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden viermal mit je 50 ml 10%iger wäßriger Salzsäure, dreimal mit je 50 ml gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer und versetzte den Rückstand mit 150 ml Aceton und 4 Tropfen konz. Salzsäure. Nach Kristallisation bei  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  wurden die entstandenen Kristalle abfiltriert und das Filtrat noch einmal mit 2 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und zur Kristallisation bei  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  gelagert.

Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Insgesamt erhielt man 57.9 g (0.184 mmol, 56 %) des Sulfinats **26** als farblose Kristalle (Smp.: 82 °C, Lit.<sup>[116]</sup>: 84-87 °C)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -177.0$  ( $c = 2.00$ , Aceton), Lit.<sup>[116]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -180.0$  ( $c = 0.65$ , Aceton).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

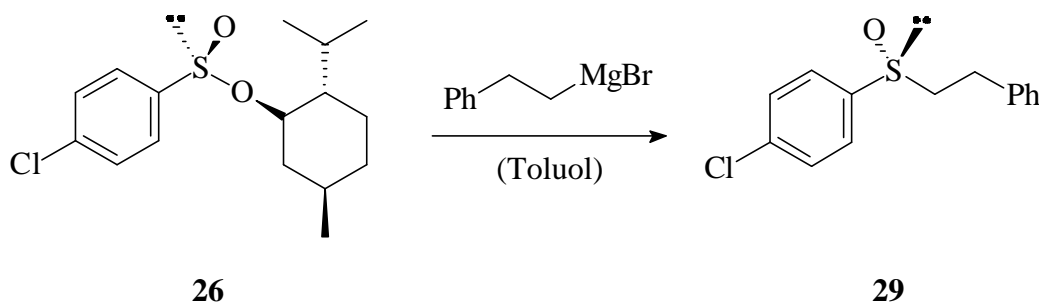
$\delta = 0.70$  (d,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H),  $0.86$  (d,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H),  $0.96$  (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H),  $1.04$ - $1.42$  (m, 4H),  $1.40$ - $1.59$  (m, 1H),  $1.65$ - $1.75$  (m, 2H),  $2.02$ - $2.13$  (m, 1H),  $2.22$ - $2.30$  (m, 1H),  $4.14$  (dt,  $^3J = 4.5$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz, 1H),  $6.93$  (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H),  $7.05$  (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 15.3, 20.5, 22.0, 23.4, 25.0, 31.7, 33.9, 42.9, 47.5, 80.5, 126.5$  (2C),  $129.2$  (2C),  $138.0$  (C<sub>q</sub>),  $144.4$  (C<sub>q</sub>).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[6a]</sup> überein.

### 3.1.4 Synthese von (*R*)-4-Chlorphenyl-2-phenylethylsulfoxid (**29**)<sup>[6a]</sup>



Das Lösungsmittel von 108 ml (186 mmol) einer 2-Phenylethylmagnesiumbromid-Lösung (1.72 M in Diethylether) wurde im Vakuum (0.3 mbar) entfernt und der Rückstand in 110 ml abs. Toluol gelöst. Zu dieser Lösung gab man bei -60 °C in 90 min eine Lösung von 29.2 g (92.7 mmol) des Sulfinats **26** in 200 ml abs. Toluol. Nach Erwärmen auf -20 °C in 2 h wurde die entstandene Lösung mit 60 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und nach Erwärmen auf RT die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase extrahierte man dreimal mit je 100 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das entstandene Phenylethan wurde anschließend im Vakuum (0.3 mbar) entfernt und nach Umkristallisation des Rückstandes aus 20 ml Aceton wurden 19.9 g (75.1 mmol, 81 %) des Sulfoxids **29** als farbloser Feststoff erhalten (Smp.: 73 °C, Lit.<sup>[6a]</sup>: 72 °C).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +104.6$  ( $c = 1.27$ , Aceton), Lit.<sup>[6a]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +105.5$  ( $c = 1.27$ , Aceton).

**$^1\text{H}$ -NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

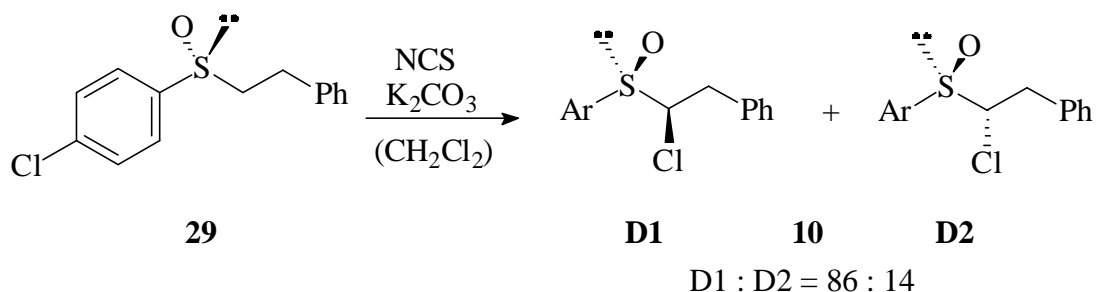
$\delta = 2.87\text{--}3.11$  (m, 4H), 7.16–7.31 (m, 5H), 7.50 (d,  $^3J = 8.1$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 28.3, 58.3, 125.0$  (2C), 126.8, 128.3 (2C), 128.7 (2C), 129.3 (2C), 137.2 ( $\text{C}_q$ ), 138.4 ( $\text{C}_q$ ), 142.1 ( $\text{C}_q$ ).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[6a]</sup> überein.

### 3.1.5 Synthese von (*R,R*)-4-Chlorphenyl-1-chlor-2-phenylethylsulfoxid (**10**)<sup>[6a]</sup>



Zu einer Lösung von 4.00 g (15.15 mmol) des Sulfoxids **29** in 40 ml abs. Dichlormethan wurden 1.24 g (8.97 mmol) festes Kaliumcarbonat und 4.04 g (37.80 mmol) festes N-Chlorsuccinimid gegeben. Den Ansatz rührte man 30 d und gab anschließend 100 ml Dichlormethan hinzu. Die verdünnte Reaktionslösung wurde mit 100 ml 4%iger wäßriger Natriumiodid-Lösung, dann 100 ml 10%iger wäßriger Natriumthiosulfat-Lösung und 100 ml gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum. Nach Reinigung durch FC (Kieselgel, Pentan/Ethylacetat 10:1) wurden 3.17 g (10.61 mmol, 70 %) des Sulfoxids **10** als farbloser Feststoff in Form eines Diastereomergemisches mit D1 : D2 = 86 : 14 laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse erhalten. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton erhielt man 2.01 g (6.70 mmol, 44 %) des Diastereomers D1 mit 99 % *de* und 99 % *ee* laut HPLC-Analyse (Smp.: 112 °C, Lit.<sup>[6a]</sup>: 113 °C).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.0$  ( $c = 1.53$ , Aceton); Lit.<sup>[6a]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -82.4$  ( $c = 1.53$ , Aceton).

**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 2.73$  (dd,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J = 9.7$  Hz, 1H),  $3.62$  (dd,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H),  $4.68$  (dd,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H),  $7.22$ - $7.34$  (m, 5H),  $7.53$  (d,  $^3J = 8.4$  Hz, 2H),  $7.62$  (d,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 37.2$ ,  $76.3$ ,  $127.0$  (2C),  $127.4$ ,  $128.5$  (2C),  $129.0$  (2C),  $129.5$  (2C),  $135.0$  ( $\text{C}_q$ ),  $137.0$  ( $\text{C}_q$ ),  $138.4$  ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.23 (Pentan/Ethylacetat 5:1).

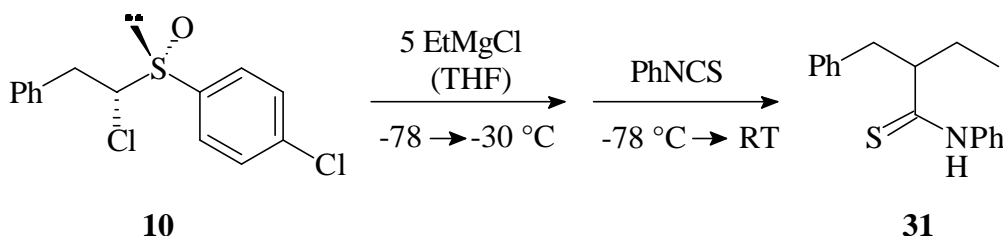
**HPLC:**  $t_R = 22.4$  min (Chiralcel OD, 90:10 Heptan/*i*-Propanol, 0.60 ml/min, 215 nm).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[6a]</sup> überein.



### 3.2 Synthese von (*S*)-1-Phenylbutyl-2-magnesiumchlorid und Abfangreaktion mit Phenylisothiocyanat

#### 3.2.1 Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF



#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV1):

Zu 0.56 ml (1.00 mmol) Ethylmagnesiumchlorid (1.78 M in THF) wurde bei -78 °C eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 60 mg (0.20 mmol) des diastereo- und enantiomerenreinen Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) in 0.30 ml abs. THF gegeben. Innerhalb von 1.5 h ließ man die Reaktionslösung auf -30 °C erwärmen.

Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend gab man eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 115 µl (0.96 mmol) Phenylisothiocyanat in 0.5 ml THF hinzu und ließ die Reaktionslösung in 3 h auf RT auftauen. Bei etwa -30 °C färbte sich die Lösung intensiv gelb, was auf die Bildung des 4-Chloro-N-phenyl-thiobenzamids (**183**) zurückzuführen ist. Nach Zugabe von 5 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung trennte man die organische Phase ab, extrahierte die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 9:1) erhielt man 29 mg (0.11 mmol, 55 %) des Thioamids **31** als farblosen Feststoff (Smp.: 123 °C, Lit.<sup>[8]</sup>: 124 °C). Die gesamte erhaltene Produktfraktion wurde anschließend in einem Heptan/*i*-Propanol-Gemisch von 1 : 1 gelöst und HPLC-analytisch untersucht, wobei ein Enantiomerenüberschuß von 91 % ermittelt wurde.

Daneben wurden 30 mg (0.12 mmol 60 %) des 4-Chloro-N-phenyl-thiobenzamids (**183**) als gelber Feststoff isoliert<sup>a</sup> (Smp.: 157 °C, Lit.: 158 °C<sup>[117]</sup>).

Aus der HPLC-Probenlösung des Thioamids **31** (Pentan/*i*-Propanol 1:1) konnte eine geringe Menge an kristallinem Material mit 78 % *ee* gewonnen werden. Die absolute Konfiguration des Überschußenantimomers wurde durch Röntgenstrukturanalyse einerseits und HPLC-Analyse des

<sup>a</sup> Bei den folgenden Reaktionen wurde in der Regel darauf verzichtet, die Abfangprodukte des 4-Chlorphenyl- und des überschüssigen Ethylmagnesiumchlorids zu isolieren.

vermessenen Kristalls andererseits bestimmt: Das Überschußenantiomer besitzt demnach (*S*)-Konfiguration.

2-Benzyl-N-phenyl-thiobutanamid (**31**) :

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +97.2$  ( $c = 0.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ , für die Probe mit 91 % *ee* des (*S*)-Enantiomers)

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 0.98$  (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 3H), 1.58-1.85 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 1H), 2.53-1.70 (m, 1H), 2.95 (dd,  $^2J = 13.7$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $^2J = 13.4$  Hz,  $^3J = 9.7$  Hz, 1H), 7.00-7.40 (m, 10H), 8.15 (b, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 11.8, 28.9, 42.7, 62.5, 124.6$  (2C), 126.4, 127.0, 128.4 (2C), 129.0 (2C), 129.1 (2C), 138.1 ( $\text{C}_q$ ), 139.8 ( $\text{C}_q$ ), 208.1 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.10 (Pentan/TBME 9:1).

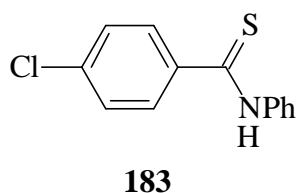
**HPLC:**  $t_R = 66.8$  min (Minderenantiomer)

$t_R = 73.6$  min (Hauptenantiomer mit (*S*)-Konfiguration)

(Chiralcel OD, 99:1 Heptan/*i*-Propanol, 0.60 ml/min, 215 nm)

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[8]</sup> überein.

4-Chloro-N-phenyl-thiobenzamid (**183**):



**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.81$ -7.99 (m, 6H), 8.27-8.35 (m, 3H), 9.54 (b, 1H).

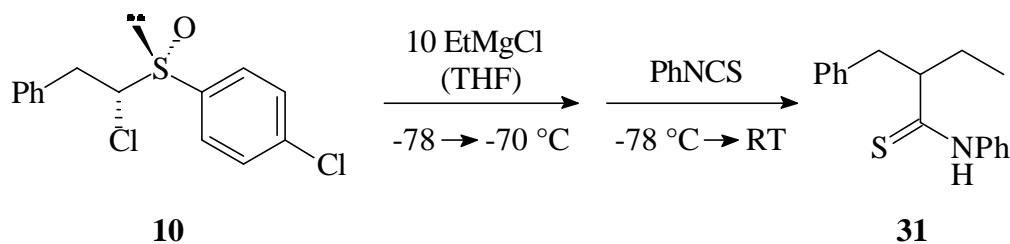
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 123.7$  (2C), 127.1, 128.1 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 137.5 ( $\text{C}_q$ ), 138.9 ( $\text{C}_q$ ), 142.0 ( $\text{C}_q$ ), 197.9 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.05 (Pentan/TBME 9:1).

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten überein<sup>[118]</sup>.

### 3.2.2 Einsatz von 10 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF



#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV2):

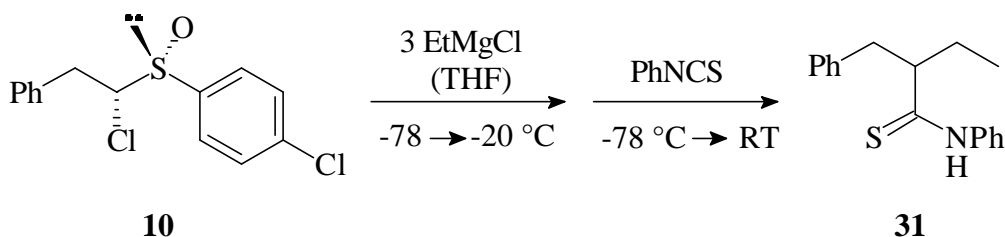
Zu 1.12 ml (2.00 mmol) Ethylmagnesiumchlorid (1.78 M in THF) wurde bei -78 °C eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 60 mg (0.20 mmol) des diastereo- und enantiomerenreinen Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) in 0.30 ml abs. THF gegeben. Innerhalb von 10 min ließ man die Reaktionslösung auf -70 °C erwärmen und rührte bei dieser Temperatur weitere 2.5 h.

Nach AAV2 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.14 M in THF) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend gab man eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 230 µl (1.92 mmol) Phenylisothiocyanat in 0.8 ml THF hinzu. Die weitere Reaktionsdurchführung und die Aufarbeitung war analog wie unter 3.2.1. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 9:1) erhielt man 30 mg (0.11 mmol, 56 %) des Thioamids **31** mit einem Überschuß von 93 % des (*S*)-Enantiomers laut HPLC-Analyse.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +99.1$  ( $c = 0.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen unter 3.2.1 überein.

### 3.2.3 Einsatz von 3 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF

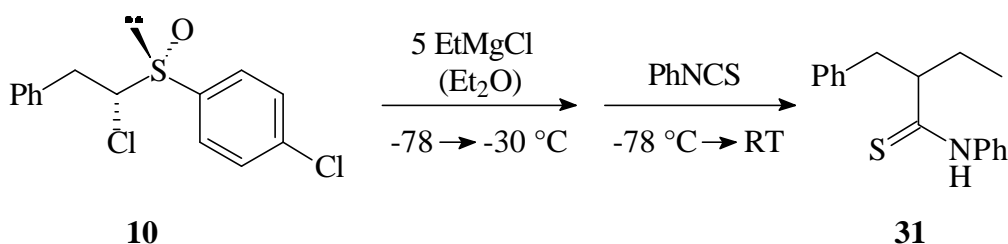


Zu 0.34 ml (0.60 mmol) Ethylmagnesiumchlorid (1.78 M in THF) wurde bei -78 °C eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) in 0.30 ml abs. THF gegeben. Innerhalb von 2.0 h ließ man die Reaktionslösung auf -20 °C erwärmen und kühlte dann wieder auf -78 °C ab. Anschließend gab man eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 58 µl (0.48 mmol) Phenylisothiocyanat in 0.25 ml THF hinzu. Die weitere Reaktionsdurchführung und Aufarbeitung war analog wie unter 3.2.1. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 9:1) erhielt man 24 mg (88 µmol, 44 %) des Thioamids **31** mit einem Überschuß von 75 % des (*S*)-Enantiomers laut HPLC-Analyse.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +78.1$  ( $c = 0.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen unter 3.2.1 überein.

### 3.2.4 Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in Et<sub>2</sub>O/Toluol



#### Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV3):

Zu 0.55 ml (1.00 mmol) Ethylmagnesiumchlorid (1.81 M in Diethylether) wurde bei -78 °C in 10 min tropfenweise eine nicht vorgekühlte Lösung von 60 mg (0.20 mmol) des diastereo- und enantiomerenreinen Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) in 0.30 ml abs. Toluol gegeben. Innerhalb von 1.5 h ließ man die Reaktionslösung auf -30 °C auftauen.

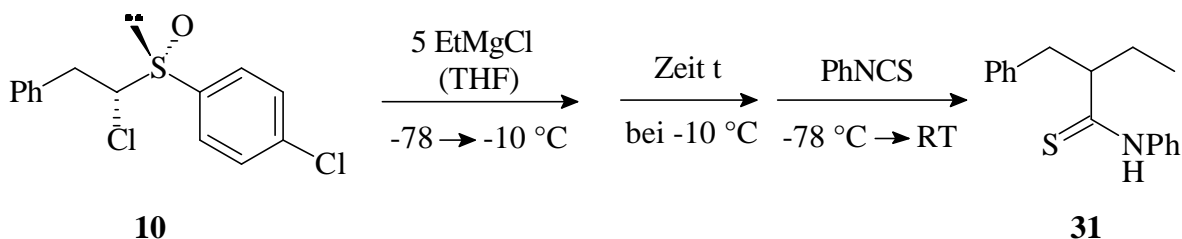
Nach AAV3 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.24 M in Et<sub>2</sub>O/Toluol 65 : 35) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend gab man eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 115 µl (0.96 mmol) Phenylisothiocyanat in 0.5 ml abs. THF hinzu. Die weitere Reaktionsdurchführung und Aufarbeitung war analog wie unter 3.2.1. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 9:1) erhielt man 27 mg (0.10 mmol, 50 %) des Thioamids **31** mit einem Überschuß von 89 % des (*S*)-Enantiomers laut HPLC-Analyse.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +94.9$  ( $c = 0.36$ , CHCl<sub>3</sub>).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen unter 3.2.1 überein.

## 4. Untersuchungen zur konfigurativen Stabilität

### 4.1 Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF bei -10 °C

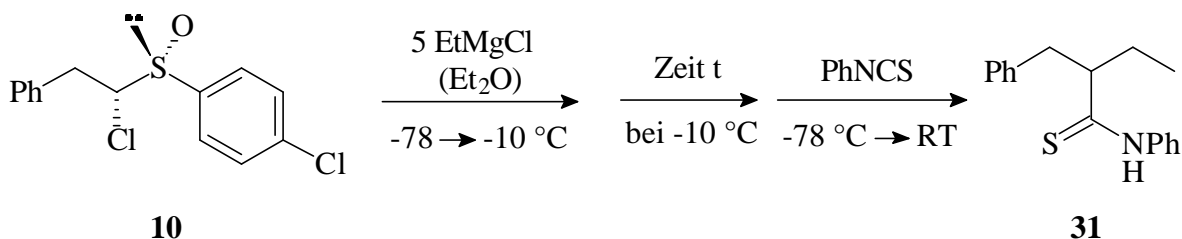


Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und anschließend in 1 h weiter auf -10 °C erwärmt. Für den ersten Meßwert der Tabelle 23 wurde die Reaktionslösung unmittelbar nach Erreichen dieser Temperatur wieder auf -78 °C abgekühlt und dann eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 115 µl (0.96 mmol) Phenylisothiocyanat in 0.5 ml abs. THF zugegeben. Die weitere Reaktionsdurchführung und Aufarbeitung war analog wie unter 3.2.1. Es wurden 30 mg (0.11 mmol, 56 %) des Thioamids **31** mit einem Enantiomerenüberschuß von 91 % des (*S*)-Enantiomers laut HPLC-Analyse (Tabelle 23, Eintrag Nr. 1) erhalten. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen unter 3.2.1 überein. Für die weiteren in Tabelle 23 angegebenen Meßwerte wurde analog verfahren mit dem Unterschied, daß man die Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 210 min oder 300 min bei -10 °C rühren ließ, bevor die Lösung auf -78 °C abgekühlt und die Phenylisothiocyanat-Lösung zugegeben wurde.

Tabelle 23:

Nr.	Zeit t bei -10 °C	<i>ee</i> Thioamid <b>31</b>
1	≤1 min	91 %
2	30 min	85 %
3	60 min	79 %
4	90 min	75 %
5	120 min	71 %
6	210 min	59 %
7	300 min	48 %

## 4.2 Einsatz von 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in Et<sub>2</sub>O/Toluol bei -10 °C



Nach AAV3 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.24 M in Et<sub>2</sub>O/Tol 65 : 35) hergestellt. Die weitere Versuchsdurchführung war analog wie unter 4.1, wobei die Zeitspannen bei -10 °C ≤1 min, 30 min, 60 min, 90 min und 120 min waren (Tabelle 24). Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen jeweils mit denen unter 3.2.1 überein.

Tabelle 24:

Nr.	Zeit t bei -10 °C	<i>ee</i> Thioamid <b>31</b>
1	≤1 min	83 %
2	30 min	50 %
3	60 min	27 %
4	90 min	14 %
5	120 min	10 %

## 4.3 Einsatz von 10 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid in THF bei -10 °C

Nach AAV2 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.14 M in THF) hergestellt und in 1 h auf -10 °C erwärmt. Nach 120 min Rühren bei dieser Temperatur kühlte man die Lösung wieder auf -78 °C ab und gab eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 230 µl (1.92 mmol) Phenylisothiocyanat hinzu. Die weitere Versuchsdurchführung und die Aufarbeitung waren analog wie unter 3.2.1. Es wurden 27 mg (0.10 mmol, 50 %) des Thioamids **31** mit einem Enantiomerenüberschuß von 65 % des (*S*)-Enantiomers laut HPLC-Analyse erhalten.

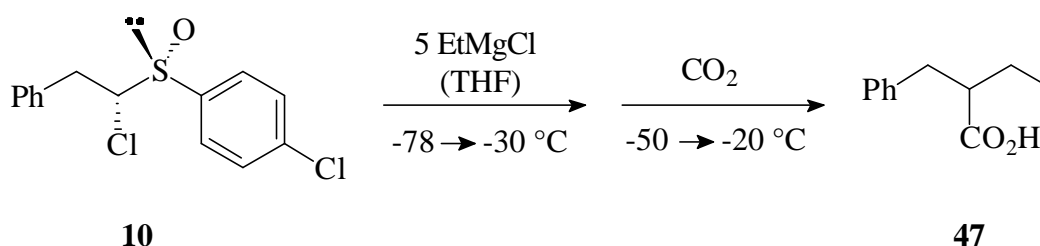
Der Versuch wurde analog wiederholt mit dem Unterschied, daß die Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** nun 300 min bei -10 °C gerührt wurde. In diesem Fall wurden 28 mg (0.10 mmol, 52 %) des Thioamids **31** mit 31 % *ee* laut HPLC-Analyse erhalten.

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen jeweils mit denen unter 3.2.1 überein.

## 5. Reaktionen mit Kohlenstoff-Elektrophilen

### 5.1 Reaktion mit Kohlendioxid

#### a) Erzeugung der sek. Grignard-Verbindung mit 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid:



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf -50 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur begann man, mit einer Kanüle Kohlendioxid-Gas (direkt aus der Bombe) in die Lösung zu leiten, während man die Temperatur in 30 min auf -40 °C erhöhte. Nach 1 h bei -40 °C wurde die entstandene Suspension in 30 min auf -20 °C erwärmt, wobei weiterhin Kohlendioxid-Gas eingeleitet wurde. Bei Erreichen von -20 °C gab man anschließend 5 ml 2 M wässrige Salzsäure-Lösung und 5 ml Diethylether hinzu und trennte die organische Phase ab. Die wässrige Phase extrahierte man zweimal mit je 5 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) wurden 29 mg (0.16 mmol, 80 %) der 2-Benzylbutansäure (**47**) als farbloses Öl mit einem Enantiomerenüberschuß von 92 % laut HPLC-Analyse erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +36.0$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Lit.<sup>[31]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -40.0$  ( $c = 1.00$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) für das (*R*)-Enantiomer.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 0.95$  (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H), 1.54-1.71 (m, 2H), 2.61 (quin, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 1H), 2.75 (dd, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.33 (m, 5H), 10.65 (br, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 11.1, 24.8, 37.7, 48.9, 126.4, 128.5$  (2C),  $128.6$  (2C),  $139.2$  (C<sub>q</sub>),  $182.2$  (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)



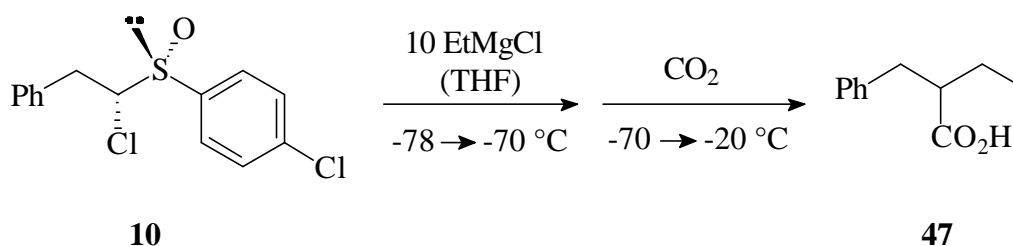
**HPLC:**  $t_R$  = 25.7 min (Minderenantiomere)

$t_R$  = 27.8 min (Hauptenantiomere) [(*S*)-Enantiomer vgl. Kap. 10.1].

(Chiralcel OD, Heptan/ *i*-Propanol/  $\text{HCO}_2\text{H}$  98:1.3:0.7; 0.40 ml/min, 215 nm).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[31]</sup> überein.

**b) Erzeugung der sek. Grignard-Verbindung mit 10 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid**



Nach AAV2 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.14 M in THF) hergestellt. Die weitere Durchführung war analog wie bei Versuch a) mit dem Unterschied, daß bereits bei  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  begonnen wurde, Kohlendioxid-Gas durch die Lösung zu leiten. Die Suspension wurde anschließend unter fortwährender Zufuhr von Kohlendioxid-Gas in 2 h von  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt.

Ausbeute an Säure **47**: 28 mg (0.15 mmol, 78 %).

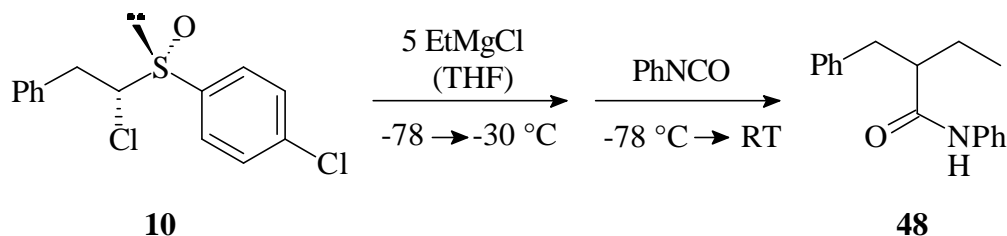
Enantiomerenüberschuß laut HPLC-Analyse: 94 % des gleichen Enantiomers wie bei Versuch a).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +37.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen bei Versuch a) überein.

## 5.2 Reaktion mit Phenylisocyanat

### a) Erzeugung der sek. Grignard-Verbindung mit 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid:



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt. Die Versuchsdurchführung und Aufarbeitung war analog dem Versuch mit Phenylisothiocyanat (Kap. 3.2.1). Es wurden 104  $\mu\text{l}$  (0.96 mmol) Phenylisocyanat eingesetzt. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 9:1) erhielt man 29 mg (0.12 mmol, 58 %) des 2-Benzyl-N-phenyl-butanamids (**48**) als farblosen Feststoff (Smp: 109  $^\circ\text{C}$ , Lit.: 111 $^\circ\text{C}$ <sup>[8]</sup>). Die gesamte Produktfraktion wurde anschließend in einem Heptan/*i*-Propanol-Gemisch von 1 : 1 gelöst und HPLC-analytisch untersucht, wobei ein Enantiomerenüberschuß von 89 % ermittelt wurde.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +87.3$  ( $c = 0.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 0.88$  (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H), 1.39-1.58 (m, 1H), 1.62-1.87 (m, 1H), 2.42-2.57 (m, 1H), 2.61 (dd,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $^2J = 12.7$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H), 6.97-7.60 (m, 11H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 12.1$ , 26.4, 39.4, 49.5, 120.1 (2C), 126.7, 128.6 (2C), 128.7 (2C), 129.0 (2C), 129.5, 137.6 ( $\text{C}_q$ ), 138.7 ( $\text{C}_q$ ), 180.1 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.08 (Pentan/TBME 9:1).

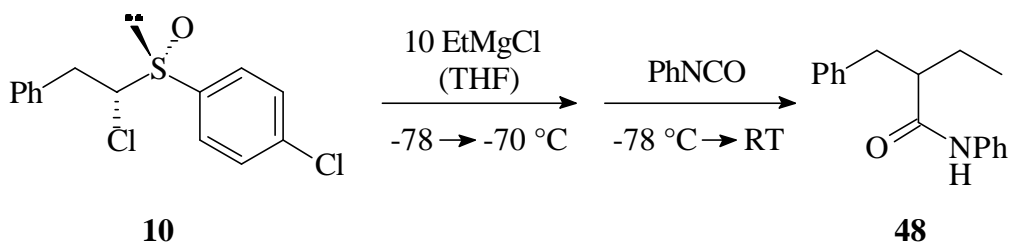
**HPLC:**  $t_R = 25.7$  min (Minderenantiomere),

$t_R = 28.2$  min (Hauptenantiomere) [(*S*)-Enantiomer vgl. Kap. 10.5].

(Chiralcel OD, 99:1 Heptan/*i*-Propanol, 0.60 ml/min, 215 nm).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten<sup>[8]</sup> überein.

## b) Erzeugung der sek. Grignard-Verbindung mit 10 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid



Nach AAV2 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.14 M in THF) hergestellt. Die weitere Durchführung war analog wie bei Versuch a). Es wurden 234  $\mu\text{l}$  (2.16 mmol) Phenylisocyanat eingesetzt.

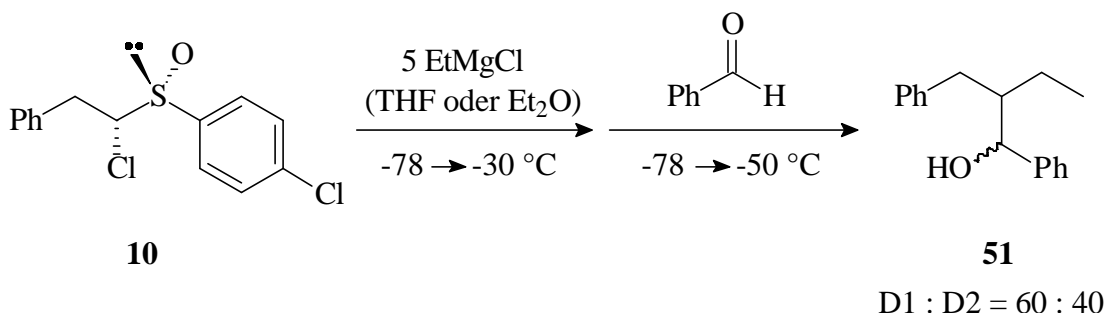
Ausbeute an Amid **48**: 40 mg (0.157 mmol, 60 %).

Enantiomerenüberschuß laut HPLC-Analyse: 91 % des gleichen Enantiomers wie bei Versuch a).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +88.5$  ( $c = 0.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen bei Versuch a) überein.

## 5.3 Reaktion mit Benzaldehyd



Die Reaktion der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit Benzaldehyd wurde sowohl in THF als auch analog in einem Diethylether/Toluol-Gemisch durchgeführt.

Nach AAV1 bzw. AAV3 wurde jeweils aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF bzw. 0.24 M in Et<sub>2</sub>O/Toluol 65 : 35) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend gab man 81 µl (0.80 mmol) Benzaldehyd unverdünnt und nicht vorgekühlt in 5 min hinzu und ließ die Reaktionslösung innerhalb von 2 h auf -50 °C erwärmen. Nach Zugabe von 5 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und 5 ml Diethylether wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 4:1) wurden 20 mg (84 µmol, 42 %) des 2-Benzyl-1-phenyl-1-butanols (**51**) als farbloses Öl in Form eines Diastereomeren-gemisches mit D1 : D2 von 60 : 40 laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse erhalten.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +2.5 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}.$$

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.87 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H, D2), 0.89 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, D1), 1.30-1.50 (m, 2H, D1 und D2), 1.70 (br, 1H, D1 und D2), 1.90-2.10 (m, 1H, D1 und D2), 2.55 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, D2), 2.61 (dd, <sup>2</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H, D1), 2.67 (dd, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, D1), 2.82 (dd, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H, D2), 4.67 (d, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 1H, D1), 4.73 (d, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 1H, D2), 7.10-7.40 (m, 10H, D1 und D2).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 11.3 (D1), 11.4 (D2), 20.4 (D1), 22.0 (D2), 34.5 (D2), 36.0 (D1), 48.6 (D2), 48.7 (D1), 74.5 (D1), 75.2 (D2), 125.7, 125.8, 126.2, 126.4, 126.5 (2C), 127.2 (2C), 127.4 (2C), 127.9 (2C), 128.2 (2C), 128.6 (2C), 128.7 (2C), 129.3 (2C), 141.1 (C<sub>q</sub>, D2), 141.2 (C<sub>q</sub>, D1), 143.7 (2C<sub>q</sub>, D1 und D2).<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Im Aromatenbereich konnten nicht alle Signale eindeutig einem Diastereomer zugeordnet werden.

**R<sub>f</sub>-Wert** (D1 und D2): 0.35 (Pentan/TBME 4:1).

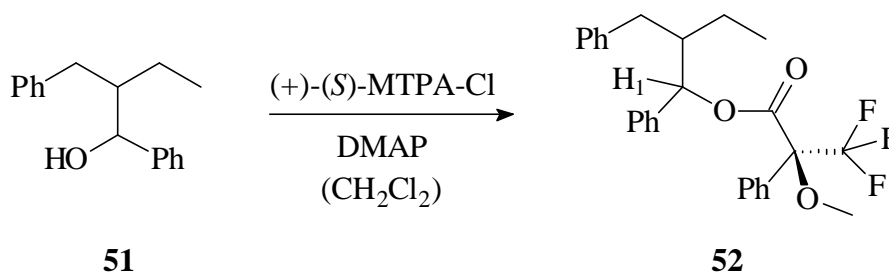
**HRMS** (EI):

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O: Ber.: 240.1514.

Gef.: 240.1519.

Die beiden Enantiomerenpaare der zwei Diastereomere D1, D2 des Alkohols **51** konnten weder durch analytische HPLC noch durch analytische GC getrennt werden. Die Enantiomerenüberschüsse wurden daher indirekt nach quantitativer Umsetzung des Alkohols **51** zum Mosher-Ester **52** über die dann erhaltenen Diastereomerenverhältnisse <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

**Umsetzung von 2-Benzyl-1-phenyl-1-butanol (51) zu (2-Benzyl-1-phenylbutyl)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (52)**



Zu einer Lösung von 10 mg (42 µmol) des Alkohols **51** (D1 : D2 = 60 : 40) in 1 ml abs. Dichlormethan wurden unter Argon-Atmosphäre 25 mg (205 µmol, 5 Äquiv.) festes DMAP gegeben. Anschließend tropfte man zu der erhaltenen Lösung 23 µl (123 µmol) (*S*)-MTPA-Cl (98 % *ee*) und rührte den Ansatz 12 h. Durch DC-Kontrolle wurde anschließend ein vollständiger Umsatz sichergestellt und der Ansatz über 4 g Kieselgel filtriert, wobei durch DC-Kontrolle gewährleistet wurde, daß alle vier Diastereomere von **52** vollständig eluiert wurden. Von dem Filtrat entfernte man das Lösungsmittel und erhielt 19 mg (41.5 µmol, quantitativ) des Mosher-Esters **52** als farbloses Öl in Form eines Gemisches aus vier Diastereomeren mit folgenden Verhältnissen laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse:

	1. Diastereomer	2. Diastereomer	3. Diastereomer	4. Diastereomer
δ(H <sub>1</sub> ) [ppm]	6.15	6.20	6.23	6.26
Integralverhältnis der H <sub>1</sub> -Signale:				
a) Reakt. in THF <sup>a</sup>	4	33	60	3
b) Reakt. in Et <sub>2</sub> O/Tol <sup>a</sup>	4	34	58	4

<sup>a</sup> Lösungsmittel bzw. -gemisch, in dem die sekundäre Grignard-Verbindung **17** hergestellt wurde.

Zur Auswertung führte man den Versuch analog mit racemischem Sulfoxid **10** in THF durch. Der Alkohol **51** wurde entsprechend als Diastereomergemisch von 60 : 40 erhalten. Nach Veresterung zum Mosher-Ester **52** erhielt man die folgenden Diastereomerenverhältnisse laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse:

	1. Diastereomer	2. Diastereomer	3. Diastereomer	4. Diastereomer
$\delta(\text{H}_1)$ [ppm]	6.15	6.20	6.23	6.26
Integralverhältnis der $\text{H}_1$ -Signale	30	19	31	20

[Nach der im Anhang beschriebenen Auswertung läßt sich daraus ein Enantiomerenüberschuß für das Hauptdiastereomer D1 des Alkohols **51** von 88 % und für D2 von 84 % für die Reaktion in THF ermitteln. Für die Reaktion in  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol ergibt sich folgendes: 87 % *ee* für D1, 79 % *ee* für D2.]

Mosher -Ester **52**:

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):

$\delta = 0.75$  (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H, D2"), 0.79 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H, D2'), 0.85 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H, D1'), 0.89 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H, D1"), 1.10-1.60 (m, jeweils 2H, 4D), 2.20-2.60 (m, insgesamt 9H), 2.65 (dd,  $^2J = 13.7$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H, 1D), 2.90 (dd,  $^2J = 13.7$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H, 1D), 3.03 (dd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H, 1D), 3.56 (s, jeweils 3H, 2D), 3.51 (s, jeweils 3H, 2D), 6.15 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H, D1'), 6.20 (d,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H, D2'), 6.23 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H, D1"), 6.26 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H, D2"), 7.00-7.80 (m, jeweils 15H, 4D).

Die vier Diastereomere sind mit D1', D1", D2' und D2" bezeichnet. Nicht bei allen Signalen konnte eine eindeutige Zuordnung ermittelt werden, so daß in diesen Fällen nur die Anzahl der Diastereomere angegeben wird (z. B. 1D).

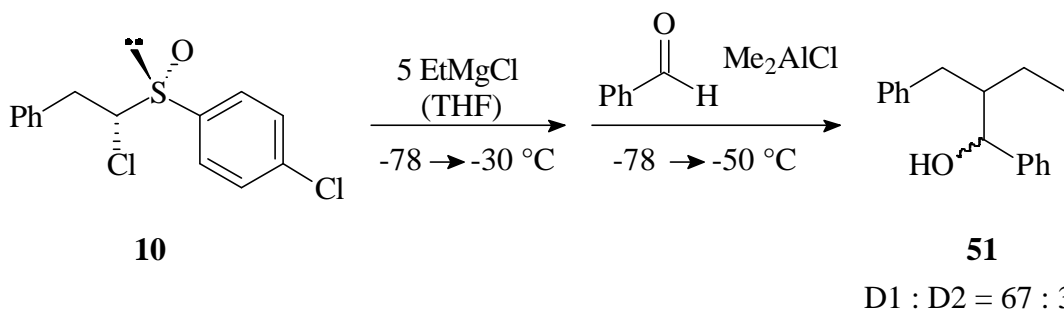
$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):

10.2, 10.5, 10.5, 10.7, 20.7, 21.0, 21.4, 21.7, 35.1, 35.4, 35.5, 35.8, 46.7, 46.8, 46.9, 47.2, 55.4 (2C), 55.5 (2C), 79.3, 79.5, 79.9, 80.1, 122.9, 123.0, 126.3, 126.4, 126.6, 126.9, 127.1, 127.4, 127.8, 128.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.6, 129.6, 132.8, 133.1, 138.5, 138.6, 140.4 (4C<sub>q</sub>), 165.8 (C<sub>q</sub>), 165.9 (C<sub>q</sub>), 166.0 (C<sub>q</sub>), 166.1 (C<sub>q</sub>).

Eine Angabe der Anzahl der C-Atome pro Signal ist nicht in allen Fällen (vor allem im Aromatenbereich) möglich.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.76 (Pentan/TBME 4:1).

#### 5.4 Reaktion mit Benzyldehyd unter Zusatz von Dimethylaluminiumchlorid



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt.

Bei 0 °C tropfte man zu einer Lösung von 81 µl (0.80 mmol) Benzaldehyd in 0.20 ml THF in 10 min 0.80 ml (0.80 mmol) einer Dimethylaluminiumchlorid-Lösung (1.0 M in Hexan) und rührte weitere 5 min bei dieser Temperatur. Anschließend wurde die entstandene Lösung auf -78 °C abgekühlt und zu der auf -78 °C vorgekühlten Lösung der sekundären Grignard-Verbindung gegeben. Die weitere Versuchsdurchführung, die Aufarbeitung sowie die Mosher-Ester-Synthese waren analog wie unter 5.3.

Ausbeute an Alkohol **51**: 21 mg (88 µmol, 44 %).

Diastereomerenverhältnis des Alkohols **51** laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse: D1 : D2 = 67 : 33.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +1.9$  ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

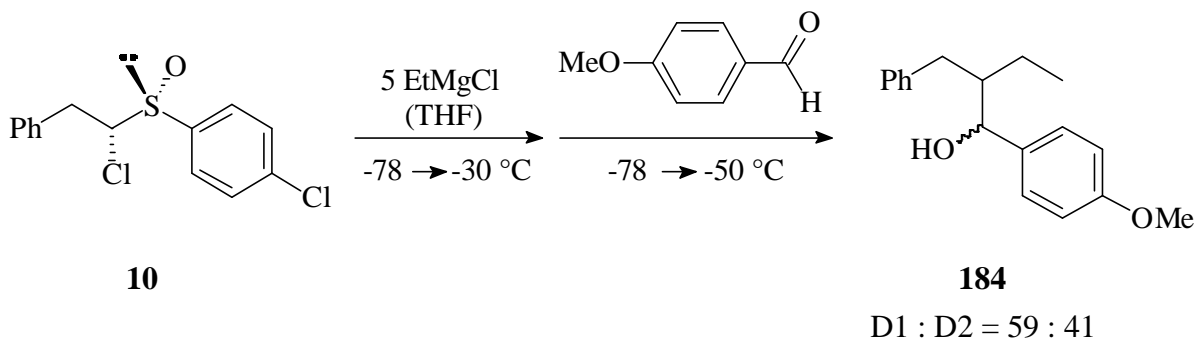
Diastereomerenverhältnisse nach Bildung des Mosher-Esters **52** laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse:

	1. Diastereomer	2. Diastereomer	3. Diastereomer	4. Diastereomer
$\delta(\text{H}_1)$ [ppm]	6.15	6.20	6.23	6.26
Integralverhältnis der H <sub>1</sub> -Signale	5	29	62	4

[Nach der im Anhang beschriebenen Methode läßt sich daraus ein Enantiomerenüberschuß für das Hauptdiastereomer D1 des Alkohols **51** von 85 % und für D2 von 76 % ermitteln.]

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten des Alkohols **51** sowie des Mosher-Esters **52** stimmen mit denen unter 5.3 überein.

## 5.5 Reaktion mit 4-Methoxybenzaldehyd



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt. Die weitere Versuchsdurchführung und die Aufarbeitung war analog wie unter 5.3. Es wurden 97  $\mu\text{l}$  (0.80 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd eingesetzt. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 4:1) erhielt man 22 mg (82  $\mu\text{mol}$ , 41 %) des 2-Benzyl-1-(4-methoxyphenyl)-1-butanols (**184**) als farbloses Öl mit einem Diastereomerenverhältnis D1, D2 von 59 : 41 laut  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +1.9 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}.$$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 0.84 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H, D2), 0.89 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 3H, D1), 1.00-1.50 (m, 2H, D1 und D2), 1.80 (br, 1H, D1 und D2), 1.85-2.00 (m, 1H, D1 und D2), 2.47 (dd,  $^2J$  = 13.5 Hz,  $^3J$  = 7.7 Hz, 1H, D2), 2.57 (dd,  $^2J$  = 14.0 Hz,  $^3J$  = 4.3 Hz, 1H, D1), 2.63 (dd,  $^2J$  = 14.0 Hz,  $^3J$  = 6.3 Hz, 1H, D1), 2.82 (dd,  $^2J$  = 13.8 Hz,  $^3J$  = 4.5 Hz, 1H, D2), 3.79 (s, 3H, D1), 3.80 (s, 3H, D2), 4.60 (d,  $^3J$  = 6.7 Hz, 1H, D1), 4.64 (d,  $^3J$  = 5.0 Hz, 1H, D2), 6.80-6.88 (m, 2H, D1 und D2), 7.17-7.29 (m, 7H, D1 und D2).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 11.2 (D1), 11.3 (D2), 20.5 (D1), 21.8 (D2), 34.6 (D2), 35.9 (D1), 48.5 (D1), 48.6 (D2), 55.3 (D1 und D2), 74.3 (D1), 75.0 (D2), 113.5, 113.6, 125.7 (2C), 125.8 (2C), 127.5 (2C), 127.6 (2C), 128.2 (2C), 128.3 (2C), 129.1 (2C), 129.4 (2C), 135.8 (2C<sub>q</sub>), 141.2 (C<sub>q</sub>), 141.3 (C<sub>q</sub>), 158.8 (2C<sub>q</sub>).<sup>a</sup>

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.27 (Pentan/TBME 4:1).

HRMS (EI):

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$ : Ber.: 270.1620.

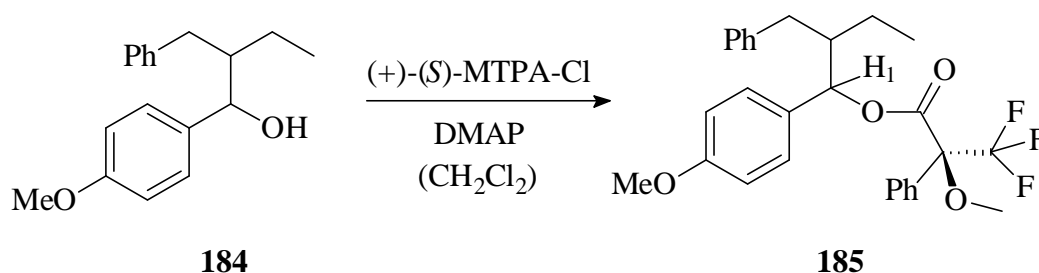
Gef.: 270.1610.

<sup>a</sup> Im Aromatenbereich konnten die Signale nicht eindeutig einem Diastereomer zugeordnet werden.



Die beiden Enantiomerenpaare der zwei Diastereomere D1, D2 des Alkohols **184** konnten weder durch analytische HPLC noch durch analytische GC getrennt werden. Die Enantiomerenüberschüsse wurden daher indirekt nach quantitativer Umsetzung des Alkohols **184** zum Mosher-Ester **185** über die dann erhaltenen Diastereomerenverhältnisse  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch bestimmt.

**Umsetzung von 2-Benzyl-1-(4-methoxyphenyl)-1-butanol (**184**) zu [2-Benzyl-1-(4-methoxyphenyl)-butyl]-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl-propanoat (**185**)**



Die quantitative Umsetzung des Alkohols **184** zum Mosher-Ester **185** war analog wie unter 5.3. Diastereomerenverhältnisse des Mosher-Esters **185** laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse:

	1. Diastereomer	2. Diastereomer	3. Diastereomer	4. Diastereomer
$\delta(\text{H}_1)$ [ppm]	6.13	6.16	6.21	6.23
Integralverhältnis der $\text{H}_1$ -Signale	3	35	59	3

Zur Auswertung führte man den Versuch analog mit racemischem Sulfoxid **10** durch. Der Alkohol **184** wurde entsprechend als Diastereomerengemisch von 61 : 39 laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse erhalten. Nach Veresterung zum Mosher-Ester **185** erhielt man die folgenden Diastereomerenverhältnisse laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse:

	1. Diastereomer	2. Diastereomer	3. Diastereomer	4. Diastereomer
$\delta(\text{H}_1)$ [ppm]	6.13	6.16	6.21	6.23
Integralverhältnis der $\text{H}_1$ -Signale	30	20	30	20

[Nach der im Anhang beschriebenen Auswertung läßt sich daraus ein Enantiomerenüberschuß für das Hauptdiastereomer D1 des Alkohols **184** von 89 % und für D2 von 84 % ermitteln.]

Mosher-Ester **185**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

$\delta$  = 0.78 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H, D2''), 0.80 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H, D2'), 0.89 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H, D1'), 0.92 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H, D1''), 1.10-1.70 (m, jeweils 2H, 4D), 2.20-2.60 (m, insgesamt 9H), 2.67 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, 1H, 1D), 2.96 (dd, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 1H, 1D), 3.09 (dd, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 1H, 1D), 3.38 (s, jeweils 3H, 2D), 3.39 (s, jeweils 3H, 2D), 3.48 (s, jeweils 3H, 2D), 3.52 (s, jeweils 3H, 2D), 6.13 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1H, D1'), 6.16 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, D2'), 6.21 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1H, D1''), 6.23 (d, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1H, D2''), 6.80-7.80 (m, jeweils 14H, 4D).

Die vier Diastereomere sind mit D1', D1'', D2' und D2'' bezeichnet. Nicht bei allen Signalen konnte eine eindeutige Zuordnung ermittelt werden, so daß in diesen Fällen nur die Anzahl der Diastereomere angegeben wird (z. B. 1D).

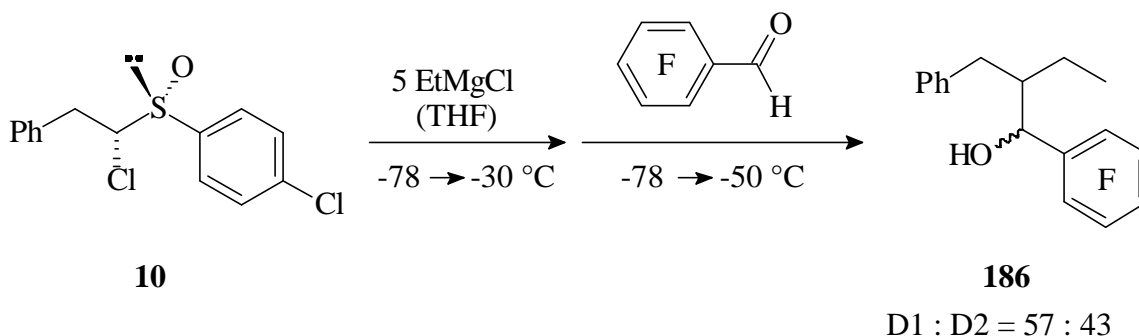
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

10.0, 10.3 (2C), 10.5, 20.8, 21.1, 21.3, 21.7, 35.2, 35.5, 35.6, 35.7, 46.4, 46.5, 46.6, 46.9, 54.7 (4C), 55.2 (2C), 55.4, 55.5, 79.2, 79.6, 80.0, 80.3, 114.0 (8C), 126.3, 126.4, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 129.0, 129.3, 129.4, 129.5, 129.6, 130.4, 130.5, 133.2, 140.5 (4C<sub>q</sub>), 159.9 (2C<sub>q</sub>), 160.1 (2C<sub>q</sub>).

Eine Angabe der Anzahl der C-Atome pro Signal ist nicht in allen Fällen (vor allem im Aromatenbereich) möglich.

**R<sub>f</sub>-Wert**: 0.47 (Pentan/TBME 4:1).

## 5.6 Reaktion mit Pentafluorbenzaldehyd



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt. Die weitere Versuchsdurchführung und die Aufarbeitung war analog wie unter 5.3. Es wurden 99 µl (0.80 mmol) 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzaldehyd eingesetzt. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 4:1) erhielt man 30 mg (90 µmol, 45 %) des 2-Benzyl-1-(2,3,4,5,6-pentafluorphenyl)-1-butanols (**186**) als farbloses Öl mit einem Diastereomerenverhältnis D1 : D2 von 57 : 43 laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +2.1$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 0.84$  (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H, D2), 1.01 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 3H, D1), 1.08-1.20 (m, 1H, D1 und D2), 1.56-2.00 (m, 2H, D1 und D2), 2.28 (br, 1H, D1 und D2), 2.34 (dd,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, D1), 2.68 (dd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H, D1), 2.79 (dd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, D2), 3.05 (dd,  $^2J = 13.9$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H, D2), 4.89 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H, D1), 4.93 (d,  $^3J = 9.4$  Hz, 1H, D2), 7.11-7.40 (m, 5H, D1 und D2).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 10.1$  (D1), 10.4 (D2), 22.0 (D2), 22.2 (D1), 35.2 (D2), 35.9 (D1), 46.4 (D2), 46.5 (D1), 68.7 (D1), 69.2 (D2), 116.7 ( $2C_q$ ), 126.0, 126.2, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 128.5 (2C), 128.6 (2C), 136.4 ( $2C_q$ ), 138.8 ( $4C_q$ ), 139.7 ( $2C_q$ ), 143.5 ( $2C_q$ ), 145.8 ( $2C_q$ ).<sup>a</sup>

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.44 (Pentan/TBME 4:1).

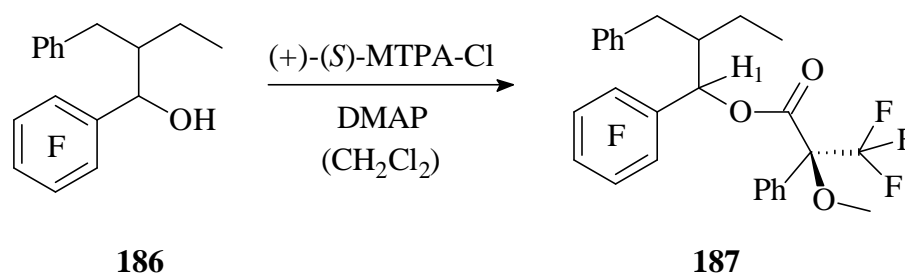
**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{O}$ (330.298 g/mol):	Ber.: C 61.82	H 4.58.
	Gef.: C 61.53	H 4.43.

<sup>a</sup> Im Aromatenbereich konnten die Signale nicht eindeutig einem Diastereomer zugeordnet werden.

Die beiden Enantiomerenpaare der zwei Diastereomere D1, D2 des Alkohols **186** konnten weder durch analytische HPLC noch durch analytische GC getrennt werden. Die Enantiomerenüberschüsse wurden daher indirekt nach quantitativer Umsetzung des Alkohols **186** zum Mosher-Ester **187** über die dann erhaltenen Diastereomerenverhältnisse  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch bestimmt.

**Umsetzung von 2-Benzyl-1-(2,3,4,5,6-pentafluorphenyl)-1-butanol (186) zu [2-Benzyl-1-(2,3,4,5,6-pentafluorphenyl)-butyl]-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (187)**



Die quantitative Umsetzung des Alkohols **186** zum Mosher-Ester **187** war analog wie unter 5.3. Diastereomerenverhältnisse des Mosher-Esters **187** laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse:

	1. Diastereomer	2. Diastereomer	3. Diastereomer	4. Diastereomer
$\delta(\text{H}_1)$ [ppm]	6.14	6.15	6.18	6.21
Integralverhältnis der $\text{H}_1$ -Signale	17	42	30	11

Zur Auswertung führte man den Versuch analog mit racemischem Sulfoxid **10** durch. Der Alkohol **186** wurde entsprechend als Diastereomengemisch von 59 : 41 laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse erhalten. Nach Veresterung zum Mosher-Ester **187** erhielt man die folgenden Diastereomerenverhältnisse laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse:

	1. Diastereomer	2. Diastereomer	3. Diastereomer	4. Diastereomer
$\delta(\text{H}_1)$ [ppm]	6.14	6.15	6.18	6.21
Integralverhältnis der $\text{H}_1$ -Signale	29	30	21	20

[Nach der im Anhang beschriebenen Auswertung läßt sich daraus ein Enantiomerenüberschuß für das Hauptdiastereomer D1 des Alkohols **186** von 43 % und für D2 von 47 % ermitteln.]

Mosher-Ester **187**:

**$^1\text{H}$ -NMR** (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):

$\delta$  = 0.64 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H, 1D), 0.66 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H, 1D), 0.72 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H, 1D), 0.81 (t,  $^3J$  = 7.5 Hz, 3H, 1D), 0.90-1.60 (m, jeweils 2H, 4D), 2.13-2.52 (m, insgesamt 10H), 2.87 (dd,  $^2J$  = 13.8 Hz,  $^3J$  = 3.6 Hz, 1H, 1D), 3.05 (dd,  $^2J$  = 13.7 Hz,  $^3J$  = 3.7 Hz, 1H, 1D), 3.48 (s, jeweils 3H, 2D), 3.49 (s, jeweils 3H, 2D), 6.14 (d,  $^3J$  = 10.1 Hz, 1H, D1'), 6.15 (d,  $^3J$  = 9.9 Hz, 1H, D1''), 6.18 (d,  $^3J$  = 10.1 Hz, 1H, D2'), 6.21 (d,  $^3J$  = 9.8 Hz, 1H, D2''), 6.80-7.70 (m, jeweils 10H, 4D).

Die vier Diastereomere sind mit D1', D1'', D2' und D2'' bezeichnet. Nicht bei allen Signalen konnte eine eindeutige Zuordnung ermittelt werden, so daß in diesen Fällen nur die Anzahl der Diastereomere angegeben wird (z. B. 1D).

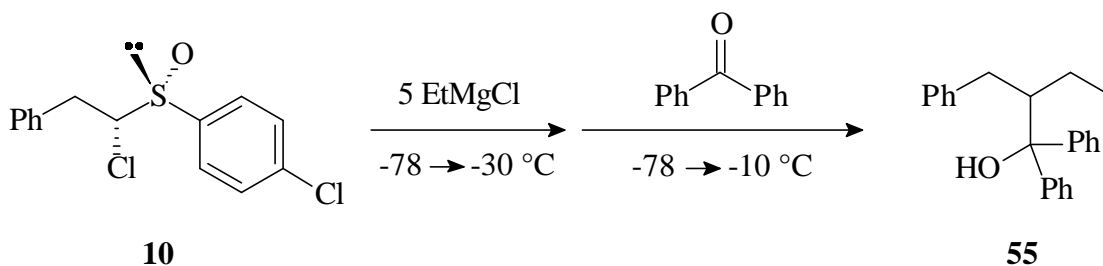
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):

9.1, 9.2 (2C), 9.3, 21.0, 21.2, 22.5, 22.8, 34.9, 35.3, 35.6 (2C), 42.7, 43.0 (2C), 43.6, 55.4 (2C), 55.5, 55.7, 71.2, 71.4, 71.9, 72.2, 112.5, 122.6, 125.4, 127.4, 127.5, 127.8, 128.0, 128.2, 128.5, 128.7, 128.8, 129.2, 129.7, 129.9, 132.1, 132.5, 136.4, 139.0, 139.1, 139.2, 140.1, 142.7, 144.0, 146.5, 166.4 (2C<sub>q</sub>), 166.2 (2C<sub>q</sub>).

Eine Angabe der Anzahl der C-Atome pro Signal ist nicht in allen Fällen (vor allem im Aromatenbereich) möglich.

**R<sub>f</sub>-Wert**: 0.60 (Pentan/TBME 4:1).

## 5.7 Reaktion mit Benzophenon



Die Reaktion der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit Benzophenon wurde sowohl in THF als auch analog in einem Diethylether/Toluol-Gemisch durchgeführt.

Nach AAV1 bzw. AAV3 wurde jeweils aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF bzw. 0.24 M in Et<sub>2</sub>O/Toluol 65 : 35) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend gab man eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 146 mg (0.80 mmol) Benzophenon in 0.5 ml THF bzw. 0.5 ml Diethylether hinzu. Direkt nach dem Zugeben färbte sich die Reaktionslösung in beiden Fällen einige Minuten rot, bevor eine gelbe Lösung entstand. Die Reaktionslösung ließ man innerhalb von 2.5 h auf -10 °C erwärmen und gab anschließend 5 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung und 5 ml Diethylether hinzu. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 10:1) wurden 54 mg (0.17 mmol, 85 %) des 2-Benzyl-1,1-diphenyl-1-butanols (**55**) als farbloses Öl erhalten. Für die Reaktion in THF wurde ein Enantiomerenüberschuß von 12 %, in Diethylether/Toluol ein Überschuß von 14 % des gleichen Enantiomers laut HPLC-Analyse erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 0.0$  ( $c = 5.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 0.64$  (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 3H), 1.24-1.46 (m, 1H), 1.42-1.67 (m, 1H), 2.13 (br, 1H), 2.50 (dd, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J = 9.5 Hz, 1H), 2.67-2.90 (m, 2H), 7.06-7.34 (m, 11H), 7.50-7.60 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 13.4$ , 23.2, 36.2, 49.6, 82.0 (C<sub>q</sub>), 125.6 (3C), 125.8 (2C), 126.5 (2C), 128.2 (2C), 128.2 (2C), 128.3 (2C), 129.1 (2C), 141.6 (C<sub>q</sub>), 146.8 (C<sub>q</sub>), 146.9 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.51 (Pentan/TBME 4:1).

**HPLC:**  $t_R = 22.3$  min (Minderenantiomere)

$$t_R = 26.2 \text{ min (Hauptenantiomere)}.$$

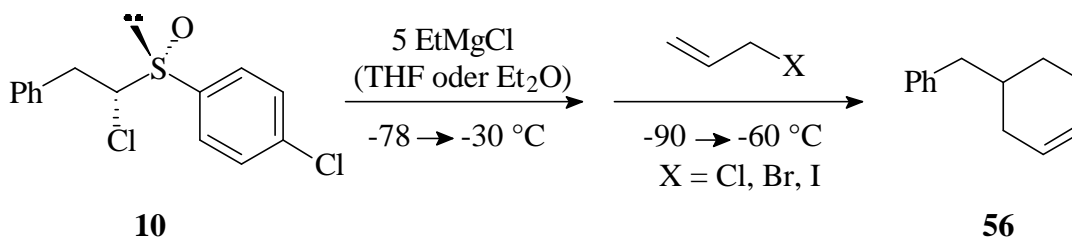
(Chiralcel OD, 99:1 Heptan/*i*-Propanol, 0.60 ml/min, 215 nm).

**Elementaranalyse:**

**C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O** (316.444 g/mol):    Ber.: C 87.30            H 7.64.

Gef.: C 87.02      H 7.49.

## 5.8 Reaktionen mit Allylchlorid, Allylbromid und Allyliodid



Allgemeine Versuchsvorschrift:

Die Reaktionen der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit Allylhalogeniden wurden sowohl in THF als auch analog in einem Diethylether/Toluol-Gemisch durchgeführt. Nach AAV1 bzw. AAV3 wurde jeweils aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF bzw. 0.24 M in Diethylether/Toluol 65 : 35) hergestellt und auf -90 °C abgekühlt. Anschließend gab man 0.80 mmol des jeweiligen Allylhalogenids unverdünnt und nicht vorgekühlt in 5 min langsam zu dieser Lösung. In 2 h ließ man die Reaktionslösung auf -60 °C auftauen und gab bei dieser Temperatur 5 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung und 5 ml Diethylether hinzu. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die wäßrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert und wurden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer und nach FC (Kieselgel, Pentan) erhielt man das 4-Benzyl-1-hexen (**56**) als 1:1-Gemisch mit 1-Allyl-4-chlorbenzol (**188**). Letzteres wurde durch fraktionierte Kugelrohrdestillation im Vakuum als erste Fraktion abdestilliert (85 °C, 18 mbar; Lit.-Sdp.: 82 °C, 21 mbar<sup>[119]</sup>) und das 4-Benzyl-1-hexen (**56**) als zweite Fraktion als farbloses Öl erhalten (Sdp.: 110 °C, 18 mbar). Ausbeuten an **56**: Mit Allylchlorid: 30 mg (0.17 mmol, 86 %); mit Allylbromid: 32 mg (0.18 mmol, 92 %); mit Allyliodid: 30 mg (0.17 mmol, 86 %)

4-Benzyl-1-hexen (**56**):

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  (jeweils  $c = 0.40$ ,  $\text{CHCl}_3$ ):

Nr.	Allylhalogenid	$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ von <b>56</b>	
		a) Reakt. in THF	b) Reakt. in Et <sub>2</sub> O/Toluol
1	Allylchlorid	+ 9.9	+10.1
2	Allylbromid	+ 7.6	+ 7.4
3	Allyliodid	0.0	0.0



**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 0.89 (t,  $^3\text{J}$  = 7.5 Hz, 3H), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.66 (sept,  $^3\text{J}$  = 6.5 Hz, 1H), 2.04 (tt,  $^3\text{J}$  = 7.5 Hz,  $^4\text{J}$  = 1.2 Hz, 2H), 2.54 (d,  $^3\text{J}$  = 7.0 Hz, 2H), 5.02 (dq,  $^3\text{J}$  = 17.5 Hz,  $^2\text{J}$  =  $^4\text{J}$  = 1.3 Hz, 1H), 5.03 (dq,  $^3\text{J}$  = 9.0 Hz,  $^2\text{J}$  =  $^4\text{J}$  = 1.5 Hz, 1H), 5.79 (ddt,  $^3\text{J}$  = 17.8 Hz,  $^3\text{J}$  = 9.5 Hz,  $^3\text{J}$  = 7.2 Hz, 1H), 7.13-7.31 (m, 5H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

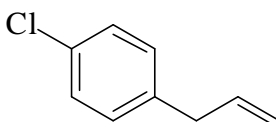
$\delta$  = 11.0, 25.4, 37.1, 39.8, 41.2, 116.1, 125.7, 128.2 (2C), 129.3 (2C), 137.2, 141.5 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.63 (Pentan).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}$ (174.287 g/mol):	Ber.: C 89.59	H 10.41.
	Gef.: C 89.60	H 10.20.

Die beiden Enantiomere des 4-Benzyl-1-hexens (**56**) konnten weder durch analytische HPLC noch durch analytische GC getrennt werden. Die Enantiomerenüberschüsse wurden daher nach Umsetzung des 4-Benzyl-1-hexens (**56**) zum 3-Benzyl-pentansäureethylester (**58**) bestimmt, bei welchem die beiden Enantiomere durch HPLC getrennt werden konnten.

1-Allyl-4-chlorbenzol (**188**):**188** **$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

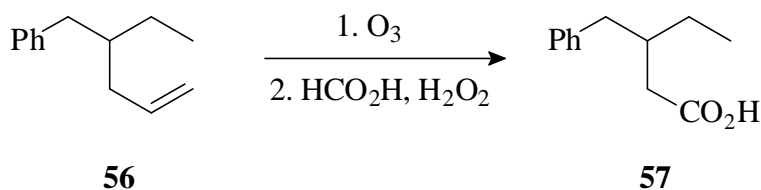
$\delta$  = 3.25 (d,  $^3\text{J}$  = 7.0 Hz, 2H), 4.90 (dq,  $^3\text{J}$  = 17.0 Hz,  $^2\text{J}$  =  $^4\text{J}$  = 1.2 Hz, 1H), 5.01 (dq,  $^3\text{J}$  = 8.9 Hz,  $^2\text{J}$  =  $^4\text{J}$  = 1.3 Hz, 1H), 5.80 (ddt,  $^3\text{J}$  = 17.1 Hz,  $^3\text{J}$  = 9.0 Hz,  $^3\text{J}$  = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (d,  $^3\text{J}$  = 7.9 Hz, 2H), 7.50 (d,  $^3\text{J}$  = 8.1 Hz, 2H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 41.7, 114.2, 128.6 (2C), 130.3 (2C), 136.3 ( $\text{C}_q$ ), 138.0, 140.5 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.63 (Pentan).

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[120]</sup> überein.

**Umsetzung von 4-Benzyl-1-hexen (56) zu 3-Benzyl-pentansäureethylester (58):****a) Synthese von 3-Benzyl-pentansäure (57)****Allgemeine Versuchsdurchführung:**

Durch eine Lösung von 30 mg (0.17 mmol) 4-Benzyl-1-hexen (**56**) in 6 ml Dichlormethan und 2 ml Methanol wurde bei -60 °C Ozon geleitet, bis die Reaktionslösung eine Blaufärbung zeigte. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum gab man zu dem Ozonid bei -78 °C 1.20 ml konz. Ameisensäure und 0.60 ml 30%ige wäßrige Wasserstoffperoxid-Lösung und erhitzte die Reaktionslösung 4 h unter Rückfluß. Anschließend wurden 2 ml Wasser und 2 ml Diethylether zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase extrahierte man zweimal mit je 2 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Für die anschließende Veresterung setzte man das Rohprodukt ohne weitere Reinigung ein<sup>a</sup>.

Nach FC (Kieselgel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) konnte die 3-Benzyl-pentansäure (**57**) analysenrein als farbloses Öl erhalten werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.94 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H), 1.31-1.45 (m, 2H), 2.12 (sept, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1H), 2.27 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 2.69 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 5H), 10.50 (br, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

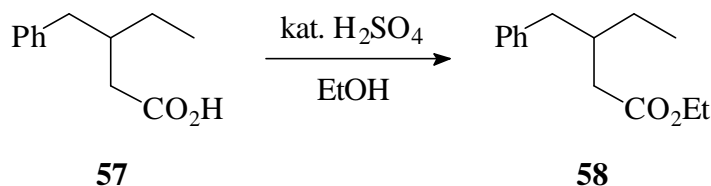
δ = 11.0, 26.1, 37.8, 38.4, 39.8, 126.1, 128.3 (2C), 129.3 (2C), 140.2 (C<sub>q</sub>), 179.5 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.00-0.24 (Pentan/TBME 4:1).

**Elementaranalyse:**

C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> (192.258 g/mol):	Ber.: C 74.97	H 8.39.
	Gef.: C 74.96	H 8.46.

<sup>a</sup> Auf eine Messung der optischen Drehwerte der Rohprodukte von **57** wurde aufgrund möglicher Verunreinigungen verzichtet.

b) **Synthese von 3-Benzyl-pentansäureethylester (58)**

Allgemeine Versuchsdurchführung:

Eine Lösung der unter a) erhaltenen 3-Benzyl-pentansäure (**57**) in 2 ml abs. Ethanol wurde mit 4 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 2 d unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen gab man 2 ml Wasser und 2 ml Diethylether hinzu und trennte die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit je 4 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 10:1) erhielt man den Ester **58** als farbloses Öl in Ausbeuten von 90-95 % bzgl. eingesetztes Olefin **56**. Die durch HPLC-Analyse bestimmten Enantiomerenüberschüsse sind in Tabelle 25 und die optischen Drehwerte in Tabelle 26 aufgeführt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.92 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H), 1.24 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H), 1.31-1.42 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 3H), 2.52 (dd, <sup>2</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 1H), 4.10 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H), 7.16-7.26 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 11.0, 14.3, 26.2, 38.3, 38.6, 40.1, 60.2, 126.0, 128.3 (2C), 129.3 (2C), 140.5 (C<sub>q</sub>), 173.3 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.66 (Pentan/TBME 4:1).

**HPLC:** t<sub>R</sub> = 33.7 min (Minderenantiomer),

t<sub>R</sub> = 35.6 min (Hauptenantiomer) [(S)-Enantiomer s. Kap. 10.2].

(Chiracel OJ, 100 % Heptan, 0.30 ml/min, 215 nm).

**Elementaranalyse:**

C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> (220.312 g/mol):	Ber.: C 76.33	H 9.15.
	Gef.: C 76.41	H 8.89.

Tabelle 25:

Nr.	Allylhalogenid <sup>a</sup>	<i>ee</i> des Esters <b>58</b>	
		a) <b>56</b> in THF hergestellt	b) <b>56</b> in Et <sub>2</sub> O/Tol herg.
1	Allylchlorid	70 %	80 %
2	Allylbromid	57 %	61 %
3	Allyliodid	0 %	0 %

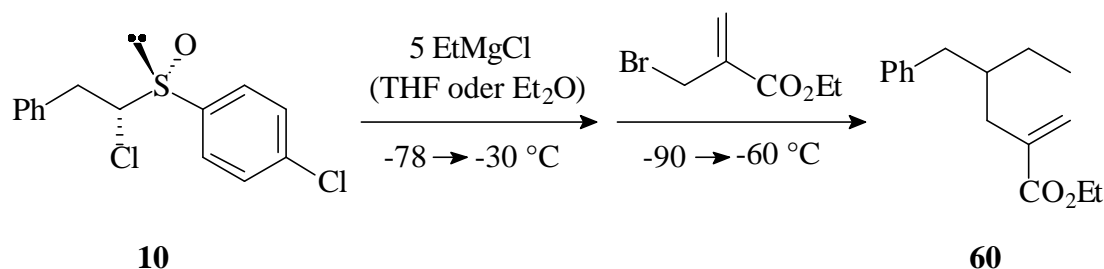
<sup>a</sup> aus dem das Olefin **56** durch Reaktion mit der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** hergestellt wurde.

Tabelle 26:

Nr.	Allylhalogenid <sup>a</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>23</sup> des Esters <b>58</b> <sup>b</sup>	
		a) <b>56</b> in THF hergestellt	b) <b>56</b> in Et <sub>2</sub> O/Tol herg.
1	Allylchlorid	+ 7.5	+ 8.7
2	Allylbromid	+ 6.1	+ 6.9
3	Allyliodid	0.0	0.0

<sup>a</sup> aus dem das Olefin **56** durch Reaktion mit der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** hergestellt wurde.

<sup>b</sup> jeweils c = 1.75 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

5.9 Reaktion mit Ethyl- $\alpha$ -brommethacrylat

Die Reaktion der sekundären Grignard-Verbindung **17** mit  $\alpha$ -Brommethacrylat wurde sowohl in THF als auch analog in einem Diethylether/Toluol-Gemisch durchgeführt. Nach AAV1 bzw. AAV3 wurde jeweils aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF bzw. 0.24 M in Et<sub>2</sub>O/Toluol 65 : 35) hergestellt. Die Durchführung und Aufarbeitung waren analog der allgemeinen Versuchsvorschrift unter 5.8. Es wurden 112  $\mu$ l (0.80 mmol) Ethyl- $\alpha$ -brommethacrylat unverdünnt zugegeben. Nach Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde nicht umgesetztes  $\alpha$ -Brommethacrylat durch Kugelrohrdestillation (30 min bei 100 °C, 2.7 mbar) abdestilliert. Nach FC des Rückstandes (Kieselgel, Pentan/TBME 30 : 1) erhielt man 39 mg (0.16 mmol, 79 %) des 4-Benzyl-2-methylenhexansäureethylesters (**60**) als farblose Flüssigkeit, und zwar als Racemat laut HPLC-Analyse sowohl bei der Reaktion in THF als auch in dem Diethylether/Toluol-Gemisch.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H), 1.27 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (dq, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (sept, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1H), 2.23 (dd, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 2.31 (dd, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 2.53 (dd, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H), 2.56 (dd, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 4.16 (q, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 5.48 (dt, <sup>2</sup>J = <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H), 6.19 (d, <sup>2</sup>J = 1.4 Hz, 1H), 7.09–7.37 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 10.5, 14.4, 25.3, 36.1, 39.7, 40.1, 60.5, 125.7, 125.8, 128.1 (2C), 129.1 (2C), 139.9 (C<sub>q</sub>), 141.2, 167.4 (C<sub>q</sub>).

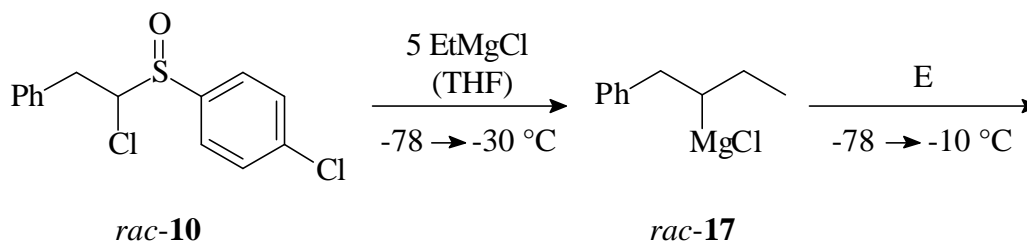
**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.53 (Pentan/TBME 9:1).

**HPLC:**  $t_R$  = 13.7 min,  $t_R$  = 14.5 min,

(Chiralcel OJ, 99:1 Heptan/*i*-Propanol, 0.50 ml/min, 215 nm).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[8]</sup> überein.

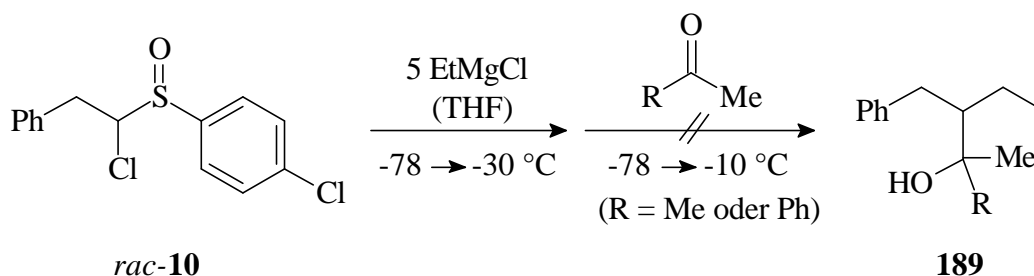
### 5.10 Versuche mit weiteren Kohlenstoff-Elektrophilen



Allgemeine Versuchsdurchführung:

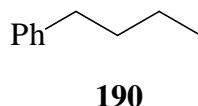
Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des racemischen Sulfoxids **10** eine Lösung der racemischen Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde jeweils unverdünnt in 5 min das Elektrophil (0.80 mmol) gegeben und die entstandene Reaktionslösung in 2.5 h auf -10 °C aufgetaut. Anschließend gab man 5 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung und 5 ml Diethylether hinzu und trennte die organische Phase ab. Die wässrige Phase extrahierte man zweimal mit je 5 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

#### a) Reaktion mit Aceton und Acetophenon



Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Analyse der Rohprodukte zeigte, daß nicht der erwünschte Alkohol **189**, sondern nur 1-Phenylbutan (**190**) entstanden war.

1-Phenylbutan (**190**):



$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 0.90 (t,  $^3J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.32 (sext,  $^3J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.60 (quin,  $^3J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

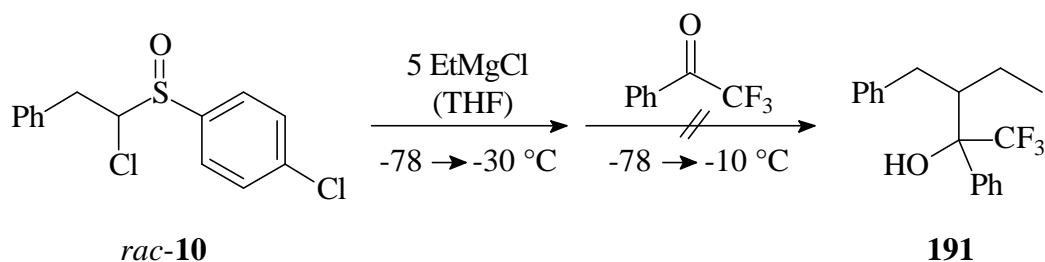
$\delta$  = 13.7, 22.4, 33.8, 35.8, 125.4, 128.1 (2C), 128.5 (2C), 142.7 ( $\text{C}_q$ ).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.50 (Pentan).

**GC** (100 °C<sub>5min</sub>  $\xrightarrow{10\text{ °C/min}}$  230 °C): t<sub>R</sub> = 6.5 min.

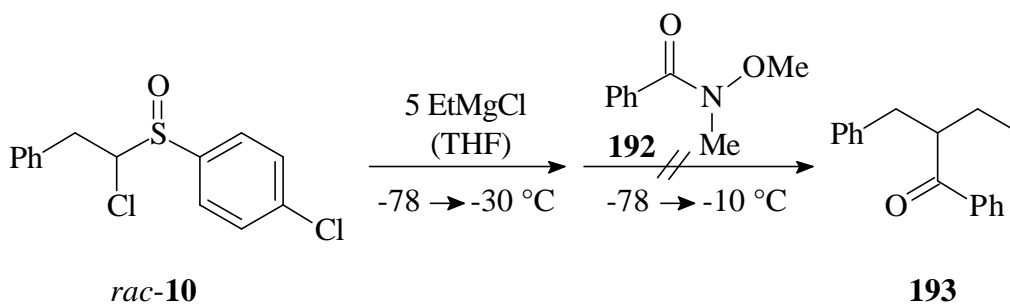
Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[121]</sup> überein.

**b) Reaktion mit a,a,a-Trifluoracetophenon**

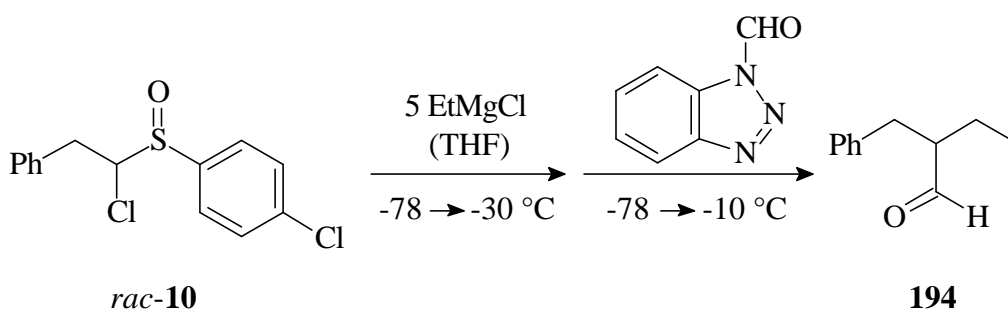


Es konnte im Rohprodukt nicht der erwünschte Alkohol **191** laut <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Analyse nachgewiesen werden; es wurde 1-Phenylbutan (**190**) erhalten.

**c) Reaktion mit N-Methoxy-N-methylbenzamid**

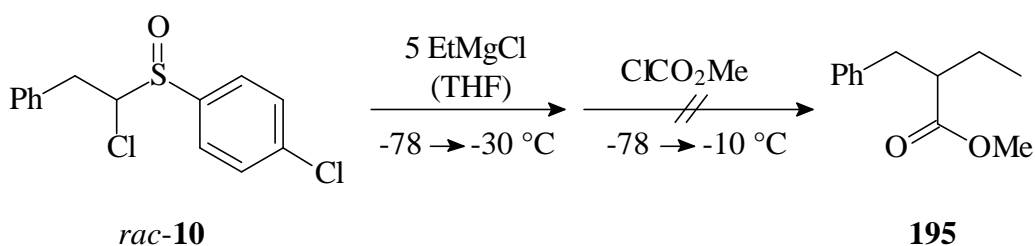


Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Analyse des Rohproduktes zeigte, daß nicht das erwünschte Keton **193**, sondern nur 1-Phenylbutan (**190**) entstanden war. Auch durch Einsatz eines dreifachen Überschusses an Weinreb-Amid **192** (2.40 mmol) konnte kein Keton **193** erhalten werden.

d) Reaktion mit 1-Formylbenzotriazol<sup>[122]</sup>

Laut  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR- sowie GC-MS-Analyse des Rohproduktes wurde der erwünschte Aldehyd **194** zwar gebildet, allerdings in nur sehr geringer Ausbeute von etwa 10 %. Das Produktgemisch konnte aber nicht vollständig getrennt und identifiziert werden. Auch durch Variation der Reaktionsbedingungen (Beendigung der Reaktion bereits bei  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , Einsatz von 2.40 mmol des 1-Formylbenzotriazols) konnte keine Ausbeutesteigerung des Aldehyds **194** erreicht werden.

## e) Reaktion mit Chlorameisensäuremethylester

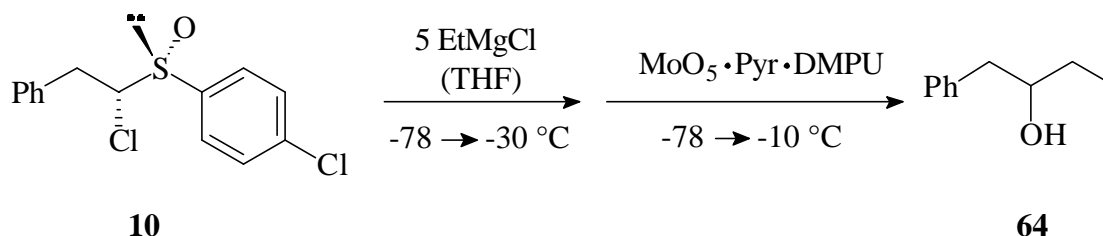


Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Analyse des Rohproduktes zeigte ein Produktgemisch, welches sich weder durch FC noch durch Kugelrohrdestillation vollständig trennen ließ. Der erwünschte Ester **195** ließ sich weder im Rohprodukt noch in einer der Fraktionen eindeutig nachweisen. Auch durch Variation der Reaktionsbedingungen (2.5 h bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  ohne weitere Erwärmung der Reaktionslösung) konnte der Ester **195** nicht erhalten werden.



## 6. Reaktionen mit Sauerstoff-Elektrophilen

### 6.1 Reaktion mit Oxodiperoxymolybdän(Pyridin)(DMPU)



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. In 15 min gab man eine nicht vorgekühlte Lösung von 450 mg (1.17 mmol) Oxodiperoxymolybdän(Pyridin)(DMPU)-Komplex<sup>[41]</sup> in 2 ml abs. Dichlormethan hinzu und ließ die Reaktionslösung in 2.5 h auf -10 °C erwärmen. Nach Zugabe von 5 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (Kieselgel, Dichlormethan) erhielt man 25 mg (0.17 mmol, 84 %) des 1-Phenyl-2-butanol (**64**) als farbloses Öl mit einem Enantiomerenüberschuß von 92 % laut HPLC-Analyse.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +20.0$  ( $c=1.50$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ), Lit<sup>[47]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.0$  ( $c=1.50$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ) für das (*S*)- Enantiomer.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 1.00$  (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H), 1.45-1.67 (m, 2H), 2.65 (dd,  $^2J = 13.7$  Hz,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H), 2.85 (dd,  $^2J = 13.7$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H), 3.70-3.81 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 7.15-7.35 (m, 3H). Das Protonensignal der OH-Gruppe ist nicht erkennbar.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 10.0, 29.6, 43.6, 74.2, 126.5, 128.6$  (2C), 129.5 (2C), 138.6 ( $\text{C}_q$ ).

***R<sub>f</sub>*-Wert:** 0.19 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

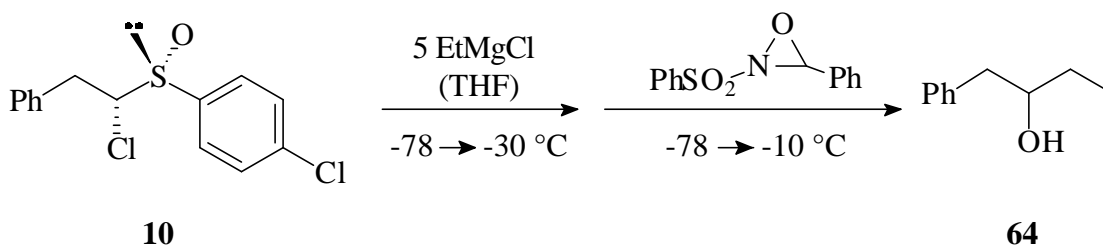
**HPLC:**  $t_{\text{R}} = 20.3$  min (Hauptenantomer),

$t_{\text{R}} = 27.2$  min (Minderenantomer),

(Chiralcel OD, 99:1 Heptan/*i*-Propanol, 0.60 ml/min, 215 nm).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[47,123]</sup> überein.

## 6.2 Reaktion mit *rac*-2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung gab man eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 308 mg (1.18 mmol) *rac*-2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin<sup>[42]</sup> in 1 ml abs. THF hinzu. Die weitere Versuchsdurchführung und die Aufarbeitung war analog wie unter 6.1.

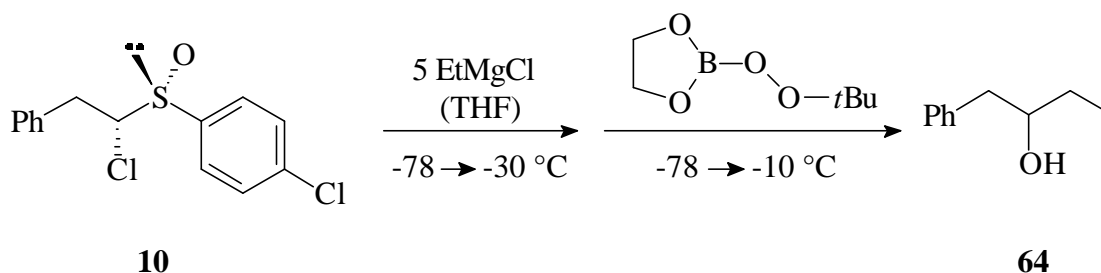
Ausbeute an Alkohol **64**: 24 mg (0.16 mmol, 80 %).

Enantiomerenüberschuß laut HPLC-Analyse: 91 % des gleichen Enantiomers wie unter 6.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +18.0$  ( $c = 1.50$ , Et<sub>2</sub>O).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen unter 6.1 überein.

## 6.3 Reaktion mit 2-*tert*-Butyl-peroxy-1,3,2-dioxaborolan



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung gab man 0.52 ml (1.11 mmol) einer auf -78 °C vorgekühlten Lösung von 2-*tert*-Butyl-peroxy-1,3,2-dioxaborolan<sup>[43]</sup> (2.13 M in THF) hinzu und ließ die Reaktionslösung in 2.5 h auf -10 °C auftauen. Nach Erreichen von -10 °C wurden 5 ml 2 M wäßrige Salzsäure-Lösung zugeben und die entstandene Reaktionslösung 1 h bei 0 °C gerührt. Die weitere Aufarbeitung war analog wie unter 6.1.

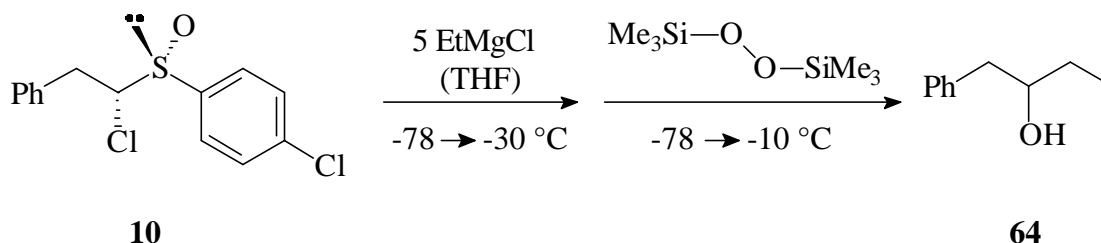
Ausbeute an Alkohol **64**: 24 mg (0.16 mmol, 80 %).

Enantiomerenüberschuß laut HPLC-Analyse: 88 % des gleichen Enantiomers wie unter 6.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +15.0$  ( $c = 1.50$ , Et<sub>2</sub>O).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen unter 6.1 überein.

#### 6.4 Reaktion mit Bis(trimethylsilyl)peroxid



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung gab man eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 220 mg (1.23 mmol) Bis(trimethylsilylperoxid)<sup>[44]</sup> in 0.5 ml abs. THF. Die weitere Versuchsdurchführung und die Aufarbeitung war analog wie unter 6.1 mit dem Unterschied, daß bei der Aufarbeitung anstelle von gesättigter wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung 2 M wäßrige Salzsäure-Lösung (5 ml) verwendet wurde.

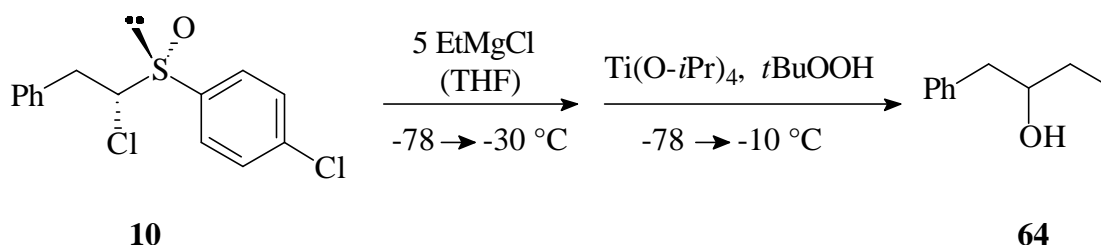
Ausbeute an Alkohol **64**: 6.0 mg (40  $\mu\text{mol}$ , 20 %).

Enantiomerenüberschuß laut HPLC-Analyse: 82 % des gleichen Enantiomers wie unter 6.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +8.4$  ( $c = 1.20$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen unter 6.1 überein.

#### 6.5 Reaktion mit Titan-tetra-*isopropylat*/*tert*-Butylhydroperoxid



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung gab man zunächst eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 324  $\mu\text{l}$  (1.10 mmol) Titan-tetra-*isopropylat* in 0.3 ml abs. THF und rührte die entstandene Reaktionslösung 5 min

bei -78 °C. Anschließend wurde eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 120 µl (1.10 mmol) *tert*-Butylhydroperoxid in 0.3 ml abs. THF zugegeben. Die weitere Versuchsdurchführung und die Aufarbeitung war analog wie unter 6.1.

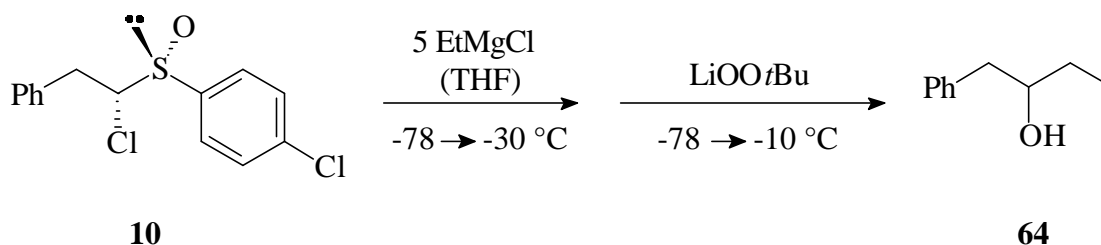
Ausbeute an Alkohol **64**: 25 mg (0.16 mmol, 82 %).

Enantiomerenüberschuß laut HPLC-Analyse: 71 % des gleichen Enantiomers wie unter 6.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +10.7$  ( $c = 1.50$ , Et<sub>2</sub>O).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen unter 6.1 überein.

## 6.6 Reaktion mit Lithium-*tert*-butylperoxid



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt.

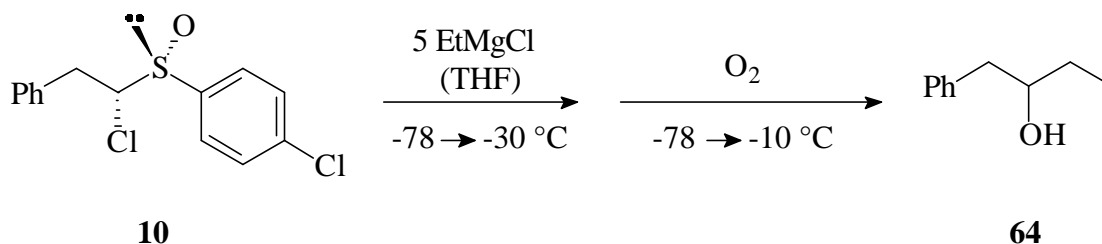
Eine Lösung von Lithium-*tert*-butylperoxid stellte man durch Zutropfen von 1.64 ml (2.00 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.22 M in Hexan) zu einer auf -78 °C vorgekühlten Lösung von 180 mg (2.00 mmol) *tert*-Butylhydroperoxid in 1.0 ml abs. THF her. Diese Lösung gab man zu der auf -78 °C vorgekühlten Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17**. Die weitere Versuchsdurchführung und die Aufarbeitung war analog wie unter 6.1.

Ausbeute an Alkohol **64**: 23 mg (0.15 mmol, 75 %).

Enantiomerenüberschuß laut HPLC-Analyse: 32 % des gleichen Enantiomers wie unter 6.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +5.1$  ( $c = 1.50$ , Et<sub>2</sub>O).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen unter 6.1 überein.

**6.7 Reaktion mit molekularem Sauerstoff**

Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Durch diese Lösung leitete man bei -78 °C 30 min über Phosphorpentoxid vorgetrockneten Sauerstoff und ließ die Reaktionslösung unter Sauerstoff-Atmosphäre in 2.5 h auf -10 °C erwärmen. Anschließend gab man 525 mg (2.00 mmol) festes Triphenylphosphin hinzu und ließ die Reaktionslösung 30 min bei -10 °C rühren. Die weitere Versuchsdurchführung und die Aufarbeitung war analog wie unter 6.1.

Ausbeute an Alkohol **64**: 27 mg (0.18 mmol, 89 %).

Enantiomerenüberschuß laut HPLC-Analyse: 15 % des gleichen Enantiomers wie unter 6.1.

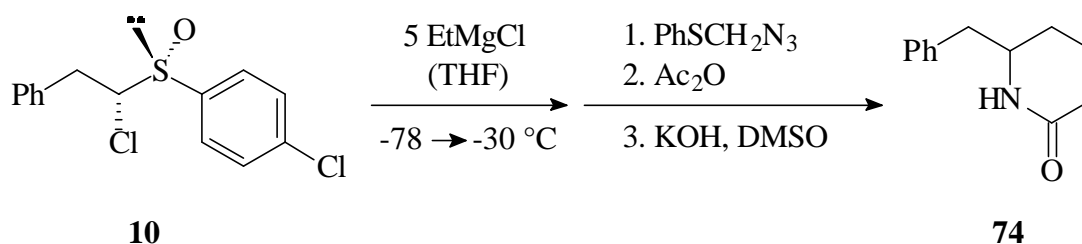
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +2.0$  ( $c = 3.00$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen unter 6.1 überein.

## 7. Reaktionen mit Stickstoff-Elektrophilen

### 7.1 Reaktion mit (Phenylthio)-methylazid

#### a) Erzeugung der Grignard-Verbindung **17** mit 5 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid:



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend gab man 377 µl (4.00 mmol) (Phenylthio)-methylazid unverdünnt und nicht vorgekühlt in 5 min zur Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** hinzu, wobei eine gelbgrüne Färbung auftrat. Nach 1 h Rühren bei -78 °C ließ man den Ansatz in 3 h auf -60 °C erwärmen und gab bei dieser Temperatur 566 µl (6.00 mmol) Essigsäureanhydrid hinzu. Die Reaktionslösung wurde in 1 h auf -30 °C erwärmt und anschließend 5 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung und 5 ml Diethylether hinzugegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt in 1.0 ml abs. DMSO gelöst.

Nach Zugabe von 315 mg (5.60 mmol) festem Kaliumhydroxid bei 0 °C wurden eine Rotfärbung der Reaktionslösung und eine heftige Gasentwicklung beobachtet. Die entstandene Reaktionslösung rührte man 3 h bei RT und gab anschließend 5 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung und 5 ml Diethylether hinzu. Nach Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und nach FC (Kieselgel, zunächst CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3) wurden 31 mg (0.16 mmol, 82 %) des N-(1-Benzylpropyl)-acetamids (**74**) als farbloser Feststoff (Smp.: 70 °C, Lit.<sup>[8]</sup>: 69 °C) erhalten. Die gesamte erhaltene Produktfraktion wurde anschließend in einem Heptan/*i*-Propanol-Gemisch von 97 : 3 gelöst und HPLC-analytisch untersucht, wobei ein Enantiomerenüberschuß von 92 % ermittelt wurde.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -1.2$  ( $c = 5.0$ , MeOH).

**$^1\text{H}$ -NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 0.90 (t,  $^3J$  = 7.6 Hz, 3H), 1.23-1.45 (m, 1H), 1.47-1.64 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 2.81 (d,  $^3J$  = 6.4 Hz, 2H), 4.01-4.20 (m, 1H), 5.20 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 10.5, 23.4, 26.7, 40.5, 51.5, 126.4, 128.2 (2C), 129.3 (2C), 138.1 ( $\text{C}_q$ ), 169.4 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.19 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97:3).

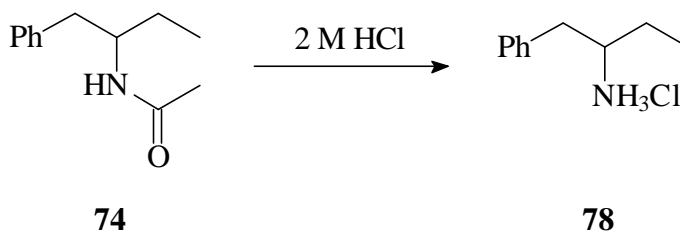
**HPLC:**  $t_R$  = 41.1 min (Hauptenantiomere),

$t_R$  = 46.2 min (Minderenantiomere),

(Chiralcel OD, 97:3 % Heptan/*i*-Propanol, 0.60 ml/min, 215 nm).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[8]</sup> überein.

#### Umsetzung des N-(1-Benzylpropyl)-acetamids (**74**) zum 1-Benzylpropylamin-Hydrochlorid (**78**)



Eine Lösung von 20 mg (0.11 mmol) des Acetamids **74** in 0.50 ml 2 M wässrige Salzsäure-Lösung wurde unter Luftausschluß 60 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum (0.3 mbar) das Wasser entfernt. Den erhaltenen Rückstand suspendierte man in 1.0 ml Diethylether und filtrierte das feste Amin-Hydrochlorid **78** ab. Nach Trocknen im Vakuum (0.3 mbar) wurden 18 mg (98  $\mu\text{mol}$ , 89 %) des Amin-Hydrochlorids **78** als farbloser Feststoff erhalten (Smp.: 146 °C, Lit.<sup>[54]</sup>: 148 °C).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +30.0$  ( $c$  = 1.00,  $\text{H}_2\text{O}$ ); Lit.<sup>[54]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.2$  (keine Konzentrationsangabe,  $\text{H}_2\text{O}$ ) für das (*S*)-Enantiomer.

**$^1\text{H}$ -NMR** (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):

$\delta$  = 0.98 (t,  $^3J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.65-1.76 (m, 2H), 2.88 (dd,  $^2J$  = 13.4 Hz,  $^3J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.09 (dd,  $^2J$  = 13.2 Hz,  $^3J$  = 6.3 Hz, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 7.15-7.54 (m, 5H).

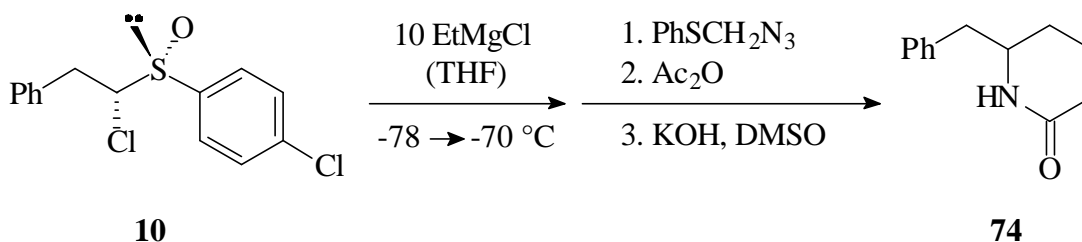
Das Signal der Protonen am Stickstoff ist nicht erkennbar.

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):

$\delta = 9.0, 25.1, 38.1, 55.1, 127.2, 128.8$  (2C),  $129.1$  (2C),  $136.9$  ( $\text{C}_q$ ).

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[124]</sup> überein.

**b) Erzeugung der Grignard-Verbindung **17** mit 10 Äquiv. Ethylmagnesiumchlorid**



Nach AAV2 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.14 M in THF) hergestellt und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Die weitere Durchführung und die Aufarbeitung war analog Versuch a) mit folgenden Abweichungen bei den eingesetzten Mengen:

1.91 ml (9.00 mmol) (Phenylthio)-methylazid,

1.27 ml (13.5 mmol) Essigsäureanhydrid,

709 mg (12.6 mmol) festes Kaliumhydroxid.

Ausbeute an Acetamid **74**: 30 mg (0.160 mmol, 80 %).

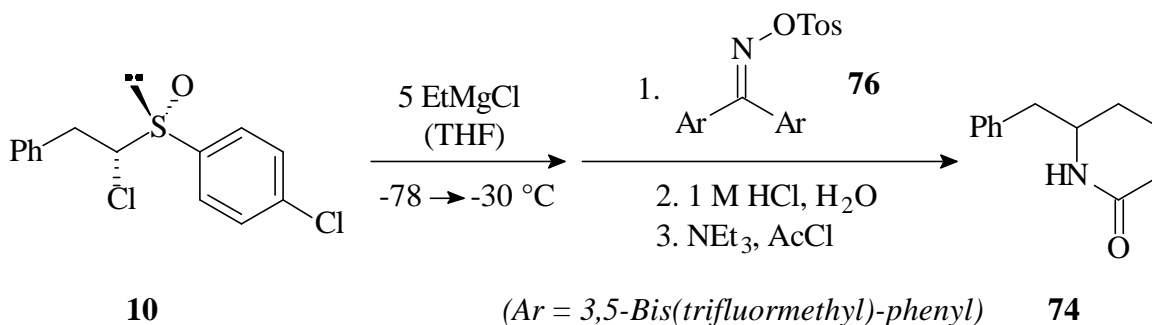
Enantiomerenüberschuß laut HPLC: 95 % des gleichen Enantiomers wie bei Versuch a).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -1.0$  ( $c = 5.00$ , MeOH).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen bei Versuch a) überein.



## 7.2 Reaktion mit 3,3',5,5'-Tetrakis(trifluoromethyl)-benzophenon-O-4-tolylsulfonyloxim (**76**)



Nach AAV3 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.24 M in Et<sub>2</sub>O / Toluol 65 : 35) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung gab man in 30 min tropfenweise eine nicht vorgekühlte Lösung von 1.50 g (2.40 mmol) Benzophenon-O-4-tolylsulfonyloxim **76**<sup>[51a]</sup> in 3 ml abs. Toluol und rührte das Reaktionsgemisch 10 d bei -70 °C. Nach Zugabe von 5 ml wässrigem pH 9-Puffer und Erwärmen auf RT wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Nach Waschen der vereinigten organischen Phasen mit 5 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung trocknete man sie mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

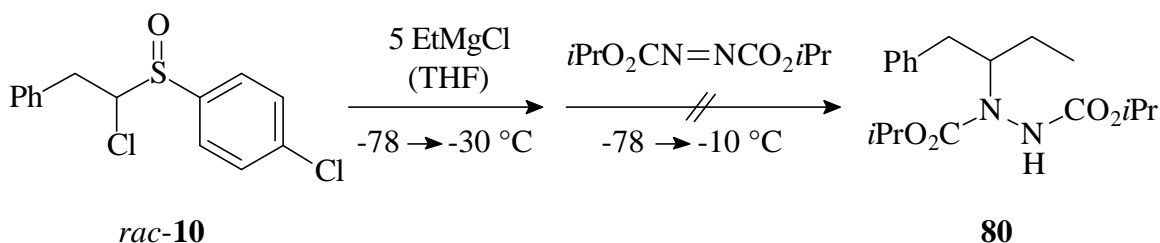
Das Rohprodukt wurde in 8 ml Aceton und 2 ml Wasser gelöst und anschließend 1.60 ml (1.60 mmol) 1 M wässrige Salzsäure-Lösung zugegeben. Nach 30 min Rühren bei RT kühlte man die Lösung auf 0 °C ab und gab 440 µl (3.20 mmol) Triethylamin hinzu. Anschließend wurde die Lösung tropfenweise mit 114 µl (1.60 mmol) Acetylchlorid versetzt und die entstandene Reaktionslösung 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Wasser und 5 ml Diethylether trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 2 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man nach FC (Kieselgel, zunächst CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3) 9.6 mg (50 µmol, 25 %) des N-(1-Benzylpropyl)-acetamids (**74**) als farblosen Feststoff (Smp.: 68 °C, Lit.<sup>[8]</sup>: 69 °C). Die gesamte erhaltene Produktfraktion wurde anschließend in einem Heptan/*i*-Propanol-Gemisch von 97 : 3 gelöst und HPLC-analytisch untersucht, wobei ein Überschuss von 90 % des gleichen Enantiomers wie unter 7.1 ermittelt wurde.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = 0.0 \text{ (c = 1.92}^{\text{a}}\text{, MeOH)}.$$

<sup>a</sup> Die erhaltene Substanzmenge war zu gering, um c = 5.00 wie unter 7.1 zu verwenden.

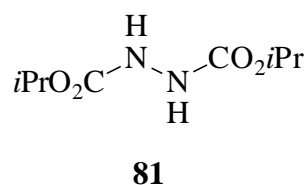
Die  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen unter 7.1 überein

### 7.3 Reaktion mit Azodicarbonsäurediisopropylester



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des racemischen Sulfoxids **10** eine Lösung der racemischen Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Zu dieser Lösung gab man bei dieser Temperatur in 5 min 158  $\mu\text{l}$  (0.80 mmol) Azodicarbonsäurediisopropylester und ließ den Ansatz in 2.5 h auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmen. Nach Zugabe von 5 ml wässrigem pH 7-Puffer und 5 ml Diethylether wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase viermal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Analyse des Rohproduktes zeigte die Bildung des Hydrazins **81** sowie des Olefins **82** in einem 1:1-Verhältnis. Das erwünschte Hydrazin **80** ließ sich nicht nachweisen. Nach FC (Kieselgel, erst Pentan, dann MeOH) wurden 33 mg (0.16 mmol) des Hydrazins **81** und 22 mg (0.16 mmol, 82 %) des Olefins **82** erhalten.

N,N'-Bis(*isopropyl*carboxy)-hydrazin (**81**):



$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

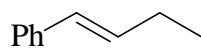
$\delta = 1.25$  (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 12 H), 4.95 (sept,  $^3J = 6.4$  Hz, 2H), 6.53 (br, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 21.7$  (4C), 70.2 (2C), 156.5 (2C<sub>q</sub>).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[125]</sup> überein.

(*E*)-1-Phenyl-1-buten (**82**):



**82**

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 1.10 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H), 2.21 (quin, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 2H), 6.25 (dt, <sup>3</sup>J = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1H), 6.34 (d, <sup>3</sup>J = 15.2 Hz, 1H), 7.10-7.28 (m, 5H).

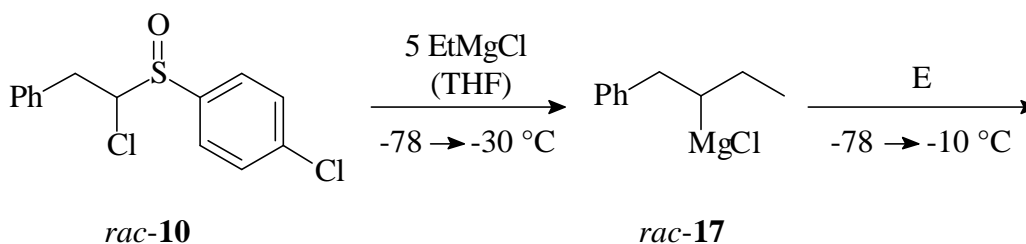
**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 13.4, 26.3, 125.4, 125.7, 126.6 (2C), 128.4 (2C), 131.0, 137.9 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.48 (Pentan).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[126]</sup> überein.

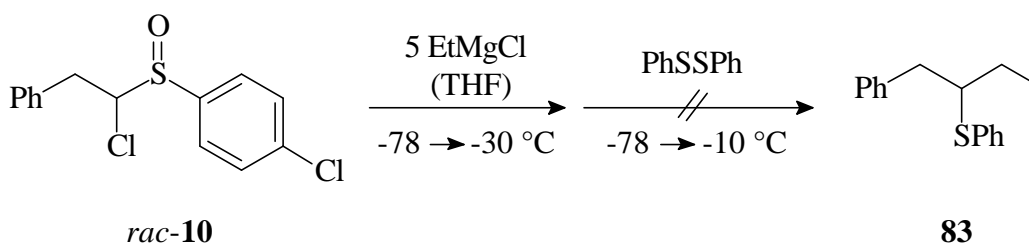
## 8. Reaktionen mit Schwefel-Elektrophilen



Allgemeine Versuchsdurchführung:

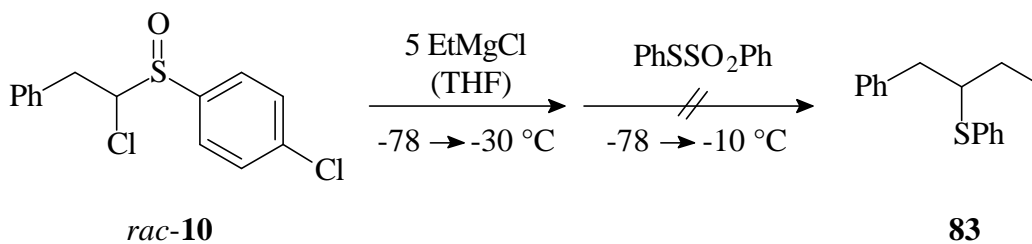
Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des racemischen Sulfoxids **10** eine Lösung der racemischen Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde das jeweilige Elektrophil gegeben (genaue Angaben bei den einzelnen Elektrophilen) und das Reaktionsgemisch in 2.5 h auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Anschließend gab man 5 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung und 5 ml Diethylether hinzu und trennte die organische Phase ab. Die wässrige Phase extrahierte man zweimal mit je 5 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

### 8.1 Einsatz von Diphenyldisulfid



Es wurde eine auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgekühlte Lösung von 175 mg (0.80 mmol) Diphenyldisulfid in 1 ml abs. THF zu der Lösung der racemischen Grignard-Verbindung **17** gegeben. Nach Aufarbeitung konnte im Rohprodukt  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch als Folgeprodukt der sekundären Grignard-Verbindung **17** nur 1-Phenylbutan (**190**), aber nicht das erwünschte Sulfid **83** nachgewiesen werden. (Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von **190** stimmen mit denen in Kap. 5.10 überein.)

## 8.2 Einsatz von Phenylbenzothiosulfonat

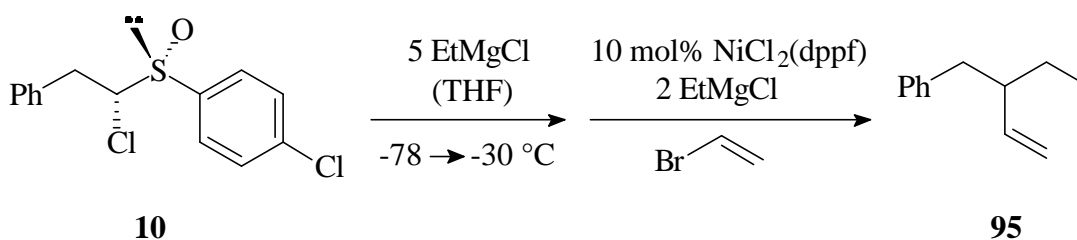


Zu der Lösung des racemischen Grignard-Verbindung **17** wurde eine auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgekühlte Lösung von 200 mg (0.80 mmol) Phenylbenzothiosulfonat<sup>[61]</sup> gegeben. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Analyse des Rohproduktes zeigte die Bildung von 1-Phenylbutan (**190**), das Sulfid **83** ließ sich nicht nachweisen. Auch durch Einsatz der dreifachen Menge (2.40 mmol) des Phenylbenzothiosulfonats konnte nicht das erwünschte Produkt **83** erhalten werden.

## 9. Transmetallierungsreaktionen

### 9.1 Transmetallierung auf Palladium und Nickel

#### a) Nickel(II)chlorid(dppf)



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** hergestellt (0.23 M in THF).

Bei 0 °C wurde zu einer Lösung von 55 mg (80 µmol) Nickel(II)chlorid(dppf) in 0.5 ml THF in 10 min 90 µl (0.16 mmol) einer Ethylmagnesiumchlorid-Lösung (1.78 M in THF) gegeben, wobei sich die anfangs dunkelgrüne Lösung schwarz färbte. Nach weiteren 10 min bei 0 °C kühlte man die Lösung auf -78 °C ab und gab 1.60 ml (1.60 mmol) einer auf -78 °C vorgekühlten Vinylbromid-Lösung (1.0 M in THF) hinzu. Die entstandene Lösung wurde unmittelbar zu der auf -78 °C vorgekühlten Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** gegeben und der Ansatz 5 d bei -70 °C gerührt.

Anschließend gab man bei dieser Temperatur zunächst 3 ml Methanol und dann 5 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzu und ließ die Reaktionslösung auf RT erwärmen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und erhielt nach FC (Kieselgel, Pentan) ein Gemisch aus 3-Benzyl-1-penten (**95**) und (*E*)-1-Phenyl-1-buten (**96**) von 95 : 5 laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse. Durch Kugelrohrdestillation wurde das (*E*)-1-Phenyl-1-buten (**96**) (Sdp.: 80 °C, 16 mbar; Lit.<sup>[127]</sup>: 77 °C, 15 mbar) abdestilliert und man erhielt als Rückstand 19 mg (0.12 mmol, 60 %) 3-Benzyl-1-penten (**95**) als farbloses Öl mit einem Enantiomerenüberschuß von 88 % laut GC-Analyse.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +15.1$  ( $c = 0.40$ , CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 0.86$  (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 1.14-1.36 (m, 1H), 1.39-1.54 (m, 1H), 2.10-2.33 (m, 1H), 2.59 (dd, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, <sup>2</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 4.88 (ddd, <sup>3</sup>J = 17.0 Hz, <sup>2</sup>J = 2.0 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H), 4.94 (ddd, <sup>3</sup>J = 10.8 Hz, <sup>2</sup>J = 2.0 Hz, <sup>4</sup>J = 0.5 Hz, 1H), 5.60 (ddd, <sup>3</sup>J = 17.0 Hz, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.32 (m, 5H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 11.6, 26.8, 41.3, 47.3, 114.6, 125.7, 128.1$  (2C),  $129.3$  (2C),  $140.8$  ( $\text{C}_q$ ),  $142.2$ .

**$R_f$ -Wert:** 0.48 (Pentan).

**GC:**  $t_R = 17.2$  min (Minderenantiomer),

$t_R = 17.4$  min (Hauptenantiomer) [(*S*)-Enantiomer vgl. Kap. 10.3.2].

(Chiralsil Dex CB, isotherm bei  $100^\circ\text{C}$ ).

**Elementaranalyse:**

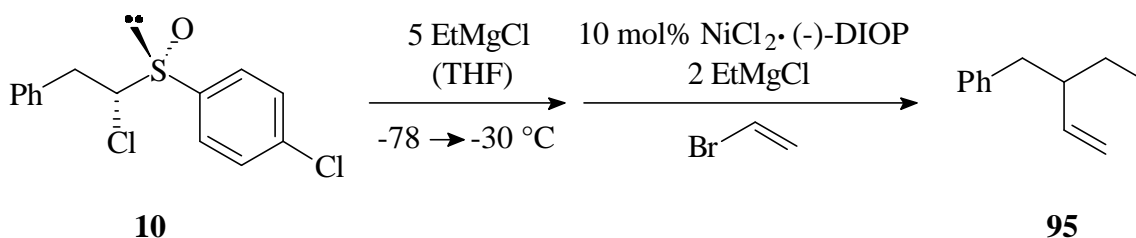
$\text{C}_{12}\text{H}_{16}$  (160.260 g/mol): Ber.: C 89.94 H 10.06.

Gef.: C 90.04 H 9.98.

(*E*)-1-Phenyl-1-buten (**96**):

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen unter 7.3 überein.

**b) Nickel(II)chlorid-(-)-(diop)**



Die Ansatzgröße und die Versuchsdurchführung war analog wie bei Versuch a). Anstelle des Nickel(II)chlorid(dppf)-Komplexes wurden 50 mg (80  $\mu\text{mol}$ ) Nickel(II)chlorid-(-)-diop<sup>[67]</sup> eingesetzt.

Verhältnis 3-Benzyl-1-penten (**95**) zu (*E*)-1-Phenyl-1-buten (**96**) laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse des Rohproduktes: 89 : 11.

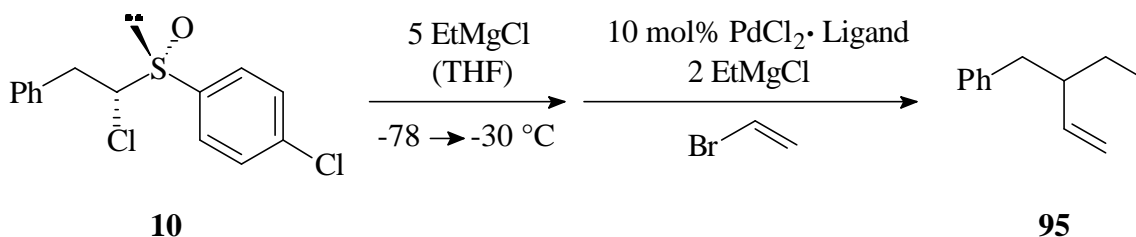
Ausbeute an 3-Benzyl-1-penten (**95**): 26 mg (0.160 mmol, 80 %).

Enantiomerenüberschuß laut GC-Analyse: 89 % des gleichen Enantiomers wie bei Versuch a).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +14.9$  ( $c = 0.40$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die GC-Retentionszeiten stimmen mit denen in Versuch a) überein.

## c) Palladium(II)chlorid(dppf) und Palladium(II)chlorid(-)-(diop)



Die Ansatzgrößen und die Versuchsdurchführungen waren analog Versuch a) mit Nickel(II)-chlorid(dppf). Anstelle des Nickel(II)chlorid(dppf)-Komplexes wurden die in Tabelle 27 angegebenen Mengen (jeweils 80  $\mu\text{mol}$ ) des jeweiligen Palladium(II)-Komplexes eingesetzt. Die Verhältnisse von 3-Benzyl-1-penten (**95**) zu (*E*)-1-Phenyl-1-buten (**96**) laut  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des Rohproduktes, die Ausbeuten an 3-Benzyl-1-penten (**95**) sowie die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse [des gleichen Enantiomers wie bei Versuch a)] laut GC-Analyse sind ebenfalls in Tabelle 27 angegeben. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die GC-Retentionszeiten stimmen jeweils mit denen in Versuch a) überein.

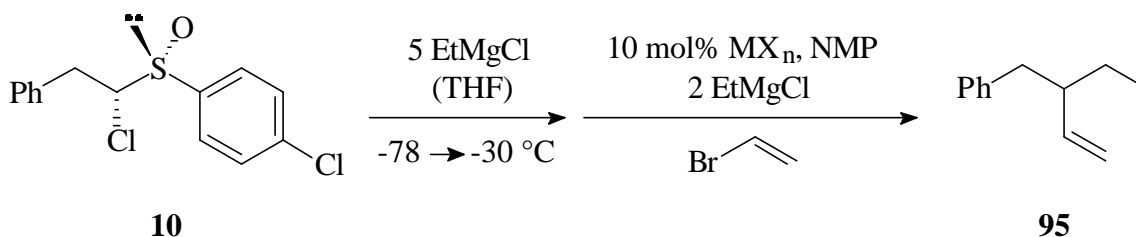
Tabelle 27:

Nr.	$\text{PdCl}_2\cdot\text{Ligand}$	eingesetzte Menge	Verhältnis <b>95</b> : <b>96</b>	Ausbeute an <b>95</b>	<i>ee</i> von <b>95</b> laut GC
1	$\text{PdCl}_2\cdot\text{dppf}$	59 mg	95 : 5	19 mg (116 $\mu\text{mol}$ , 58 %)	89 % <sup>a</sup>
2	$\text{PdCl}_2\cdot(-)\text{-diop}^{[128]}$	54 mg	86 : 14	18 mg (110 $\mu\text{mol}$ , 55 %)	88 % <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +14.8$  ( $c = 0.40$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>b</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +14.0$  ( $c = 0.40$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).



## 9.2 Transmetallierung auf Eisen und Kobalt



Die Ansatzgrößen und die Versuchsdurchführungen waren jeweils analog Versuch a) unter 9.1. Anstelle einer Lösung des Nickel(II)chlorid(dppf)-Komplexes in 0.50 ml THF wurden die in Tabelle 28 angegebenen wasserfreien Metallsalze in einem Lösungsmittelgemisch aus 0.25 ml abs. THF und 0.25 ml abs. NMP eingesetzt (jeweils 80  $\mu\text{mol}$ ).

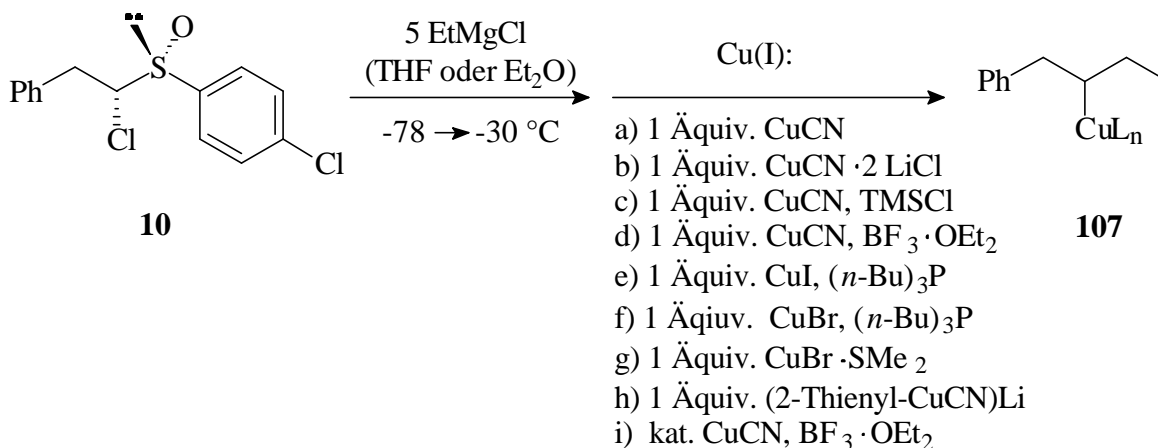
(*E*)-1-Phenyl-1-penten (**96**) konnte bei keinem der vier Versuche in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Rohprodukte nachgewiesen werden. Die Ausbeuten an 3-Benzyl-1-penten (**95**) und die erhaltenen Überschüsse des gleichen Enantiomers wie bei Versuch a) (Kap. 9.1) laut GC-Analyse sind in Tabelle 28 angegeben. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die GC-Retentionszeiten stimmen jeweils mit denen in Versuch a) unter 9.1 überein.

Tabelle 28:

Nr.	$\text{MX}_n$	eingesetzte Menge $\text{MX}_n$	Ausbeute an 3-Benzyl-1-penten ( <b>95</b> )	<i>ee</i> von <b>95</b> laut GC	$[\alpha]_D^{23}$ , $c = 0.40, \text{CHCl}_3$
1	$\text{FeCl}_3$	13 mg	9.0 mg (60 $\mu\text{mol}$ , 30 %)	69 %	+ 9.8
2	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	28 mg	11.0 mg (70 $\mu\text{mol}$ , 35 %)	73 %	+10.1
3	$\text{CoCl}_2$	10 mg	8.0 mg (50 $\mu\text{mol}$ , 25 %)	53 %	+ 5.5
4	$\text{Co}(\text{acac})_2$	21 mg	9.0 mg (60 $\mu\text{mol}$ , 30 %)	55 %	+ 5.7

### 9.3 Transmetallierung auf Kupfer

#### 9.3.1 Allgemeine Reaktionsbedingungen für die Transmetallierung



Die Herstellung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** erfolgte jeweils aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) entweder in THF nach AAV1 (0.23 M) oder in einem Diethylether/Toluol-Gemisch von 65 : 35 nach AAV3 (0.24 M). Die Umsetzungen mit den einzelnen Kupfer(I)-Quellen wurden alle jeweils mit in THF und in Et<sub>2</sub>O/Toluol erzeugter Grignard-Verbindung **17** durchgeführt. Im folgenden sind allgemeine Arbeitsvorschriften für die Umsetzungen in Abhängigkeit von der verwendeten Kupfer(I)-Quelle angegeben. Darauf wird in Kap. 9.3.2 bei den Abfangreaktionen der so erzeugten Organokupfer(I)-Spezies **107** zurückgegriffen.

**a) CuCN: (AAV4)**

Zu der auf -78 °C abgekühlten Lösung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** wurden 72 mg (0.80 mmol) festes Kupfer(I)cyanid [Aldrich, 99.99 %] gegeben. Die entstandene Reaktionsmischung ließ man anschließend 20 min bei -78 °C rühren, bevor bei dieser Temperatur das Elektrophil (1.20 mmol) zugegeben wurde.

**b) CuCN·2 LiCl: (AAV5)**

Zu der auf -78 °C abgekühlten Lösung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** wurde eine auf -78 °C vorgekühlte Lösung von 72 mg (0.80 mmol) Kupfer(I)cyanid [Aldrich, 99.99 %ig] und 68 mg (1.60 mmol) wasserfreiem Lithiumchlorid in 0.8 ml THF gegeben. Die entstandene Reaktionslösung ließ man 20 min bei -78 °C rühren und gab anschließend bei -78 °C das Elektrophil (1.20 mmol) hinzu.

**c) CuCN, TMSCl: (AAV6)**

Zu der auf -78 °C abgekühlten Lösung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** gab man 72 mg (0.80 mmol) festes Kupfer(I)cyanid [Aldrich, 99.99 %ig] und ließ die Lösung 20 min bei -78 °C rühren. Nach Zugabe des Elektrophils

(1.20 mmol) wurden 203  $\mu\text{l}$  (1.60 mmol) Trimethylsilylchlorid bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 5 min zugetropft.

**d)  $\text{CuCN}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ : (AAV7)**

Zu der auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlten Lösung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** gab man 72 mg (0.80 mmol) festes Kupfer(I)cyanid [Aldrich, 99.99 %ig] und ließ die Lösung 5 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  rühren. Nach Zugabe von 100  $\mu\text{l}$  (0.80 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex ließ man die Reaktionsmischung weitere 15 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  rühren, bevor das Elektrophil (1.20 mmol) zugegeben wurde.

**e)  $\text{CuI}$ ,  $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ : (AAV8)**

Zu der auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlten Lösung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** wurde eine auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgekühlte Lösung von 115 mg (0.80 mmol) Kupfer(I)iodid [Aldrich, 99.999 %ig] und 197  $\mu\text{l}$  (0.80 mmol) Tri(*n*-butyl)-phosphin in 0.8 ml Diethylether gegeben. Die entstandene Reaktionslösung ließ man 20 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  rühren und gab anschließend bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  das Elektrophil (1.20 mmol) hinzu.

**f)  $\text{CuBr}$ ,  $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ : (AAV9)**

Die Durchführung war analog wie unter e). Es wurden 115 mg (0.80 mmol) Kupfer(I)-bromid [Aldrich, 99.999 %ig] eingesetzt.

**g)  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ : (AAV10)**

Zu der auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlten Lösung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** wurde eine auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgekühlte Lösung von 164 mg (0.80 mmol) Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex [Aldrich, 99 %ig] in 0.4 ml Dimethylsulfid und 0.4 ml Diethylether gegeben. Die entstandene Reaktionslösung ließ man 20 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  rühren und gab anschließend bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  das Elektrophil (1.20 mmol) hinzu.

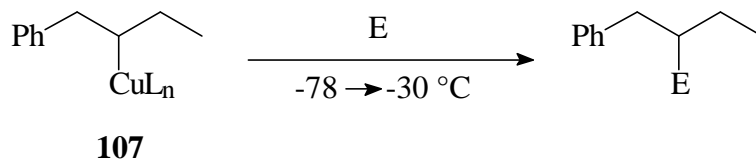
**h)  $(2\text{-Thienyl-CuCN})\text{Li}$ : (AAV11)**

Zu der auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlten Lösung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** wurden 3.20 ml (0.80 mmol) einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgekühlten Lösung von (2-Thienyl-CuCN)Li (0.25 M in THF) [Aldrich, keine Reinheitsangabe] gegeben. Die entstandene Reaktionslösung ließ man 20 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  rühren und gab anschließend bei dieser Temperatur das Elektrophil (1.20 mmol) hinzu.

**i) kat.  $\text{CuCN}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ : (AAV12)**

Die Durchführung war analog wie unter d). Es wurden entweder 36 mg (40  $\mu\text{mol}$ , 0.50 Äquiv), 7 mg (80  $\mu\text{mol}$ , 0.10 Äquiv.) oder 3.5 mg (40  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Äquiv.) Kupfer(I)cyanid [Aldrich, 99.99 %ig] und jeweils 100  $\mu\text{l}$  (0.80 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex eingesetzt.

### 9.3.2 Umsetzung der Organokupfer-Verbindung mit Elektrophilen

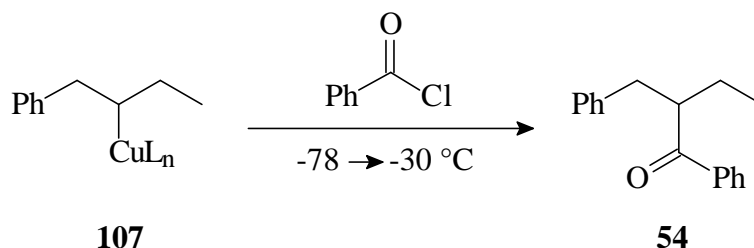


Allgemeine Versuchsdurchführung für die Abfangreaktionen der Organokupferverbindung **107** mit Benzoylchlorid (Kap. 9.3.2.1), Phenylpropionssäureethylester (9.3.2.2), Methoxypropadien (9.3.2.3), Allylchlorid (9.3.2.4) und Mesityloxid (9.3.2.5):

Nach Herstellung der Organokupfer(I)-Verbindung **107** entsprechend wie unter 9.3.1 angegeben wurden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  1.20 mmol des jeweiligen Elektrophils unverdünnt und nicht vorgekühlt zugegeben. Die Reaktionslösungen ließ man -falls nicht explizit anders angegeben- in 2 h auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  auftauen und gab bei Erreichen dieser Temperatur 5 ml wäßrigen pH 7-Puffer hinzu. Nach Erwärmen auf RT wurde die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 5 ml gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgte die Reinigung jeweils durch FC, wobei die verwendeten Lösungsmittelgemische bei den einzelnen Elektrophilen angegeben sind.

Anmerkung: Zur besseren Übersichtlichkeit sind im folgenden nur die Produktausbeuten der Versuche angegeben, bei denen die Grignard-Verbindung **17** in dem  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol-Gemisch von 65 : 35 hergestellt wurde. Die Ausbeuten bei Herstellung der Grignard-Verbindung in THF waren im Bereich von  $\pm 5\%$  mit denen in dem  $\text{Et}_2\text{O}$ /Toluol-Gemisch identisch. Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse der Abfangprodukte waren, soweit nicht anders angegeben, in beiden Fällen identisch.

## 9.3.2.1 Umsetzung mit Benzoylchlorid



Die Herstellung von **107** und die Umsetzung mit Benzoylchlorid erfolgte nach den unter 9.3.1 (speziell s. Tabelle 29) und 9.3.2 angegebenen allgemeinen Arbeitsvorschriften.

Nach FC (neutrales Aluminiumoxid, Pentan/TBME 10:1) wurde das 2-Benzyl-1-phenyl-1-butanon (**54**) als farbloses Öl mit den in Tabelle 29 angegebenen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen laut HPLC-Analyse erhalten.

Tabelle 29:

Nr.	Cu(I)-Quelle	Reaktionsbedingungen	Ausbeute an <b>54</b>	ee von <b>54</b> laut HPLC-Analyse
1	CuCN	AAV4	79 %	0 %
2	CuCN·2 LiCl	AAV5	88 %	0 %
3	CuBr·P( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub>	AAV9	78 %	0 %
4	CuBr·SMe <sub>2</sub>	AAV10	82 %	0 %
5	(2-Th-CuCN)Li <sup>a</sup>	AAV11 <sup>a</sup>	77 %	0 %

<sup>a</sup> Ohne Bortrifluorid-Zusatz.

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.89 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 3H), 1.52-1.23 (m, 2H), 2.75 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, <sup>2</sup>J = 13.2 Hz, <sup>2</sup>J = 7.5 Hz, 1H), 3.56-3.72 (m, 1H), 6.15-7.54 (m, 10H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 11.6, 25.5, 37.7, 49.6, 126.1, 128.1 (2C), 128.3 (2C), 128.6 (2C), 129.1 (2C), 129.5, 132.8 (C<sub>q</sub>), 140.2 (C<sub>q</sub>), 203.5 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.65 (Pentan/TBME 4:1).

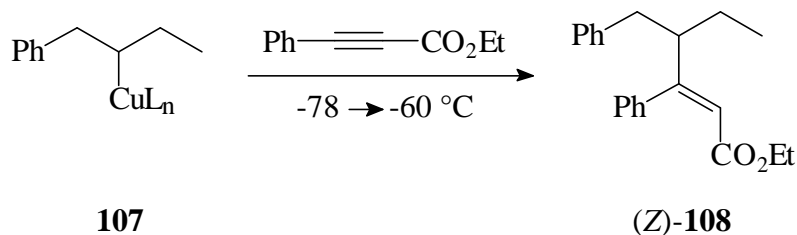
**HPLC:** t<sub>R</sub> = 28.5 min,

t<sub>R</sub> = 38.9 min,

(Chiralcel OJ, 100 % Heptan, 0.90 ml/min, 215 nm).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[129]</sup> überein.

## 9.3.2.2 Umsetzung mit Phenylpropionsäureethylester



Die Herstellung von **107** und die Umsetzung mit Phenylpropionsäureethylester erfolgte nach den unter 9.3.1 (speziell s. Tabelle 30) und 9.3.2 angegebenen allgemeinen Arbeitsvorschriften. Abweichend davon wurde nach Zugabe des Phenylpropionsäureethylesters die Reaktionslösung nicht auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  aufgetaut, sondern 3 h bei  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt<sup>a</sup>. Nach FC (neutrales Aluminiumoxid, Pentan/TBME 10:1) wurde der (Z)-4-Benzyl-3-phenyl-2-hexensäureethylester (**108**)<sup>b</sup> als farbloses Öl mit den in Tabelle 30 angegebenen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen laut HPLC-Analyse erhalten:

Tabelle 30:

Nr.	Cu(I)-Quelle	Reaktionsbedingungen	Ausbeute an <b>108</b>	ee von <b>108</b> laut HPLC-Analyse
1	CuCN	AAV4	75 %	0 %
2	CuCN·2 LiCl	AAV5	81 %	0 %
3	CuBr·P( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub>	AAV9	80 %	0 %
4	CuBr·SMe <sub>2</sub>	AAV10	88 %	0 %
5	(2-Th-CuCN)Li <sup>A</sup>	AAV11 <sup>A</sup>	73 %	0 %

<sup>A</sup> Ohne Bortrifluorid-Zusatz.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 0.89 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 3H), 1.14 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H), 1.45 (quin, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 2H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.95 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 7.01-7.34 (m, 10 H).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 11.6, 13.9, 24.9, 39.9, 52.1, 59.7, 118.7, 126.1, 127.3 (3C), 127.7 (2C), 128.3 (2C), 129.2 (2C), 140.1 (C<sub>q</sub>), 140.2 (C<sub>q</sub>), 161.5 (C<sub>q</sub>), 166.1 (C<sub>q</sub>).

<sup>a</sup> Bei dieser Temperatur wird nur das (Z)-Isomer erhalten und die Bildung eines E/Z-Produktgemisches vermieden.

<sup>b</sup> Die Identifizierung des Produktes als (Z)-Isomer erfolgte durch ein NOESY-Experiment.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.65 (Pentan/TBME 4:1).

**HPLC:**  $t_R = 38.4$  min,

$$t_R = 41.6 \text{ min},$$

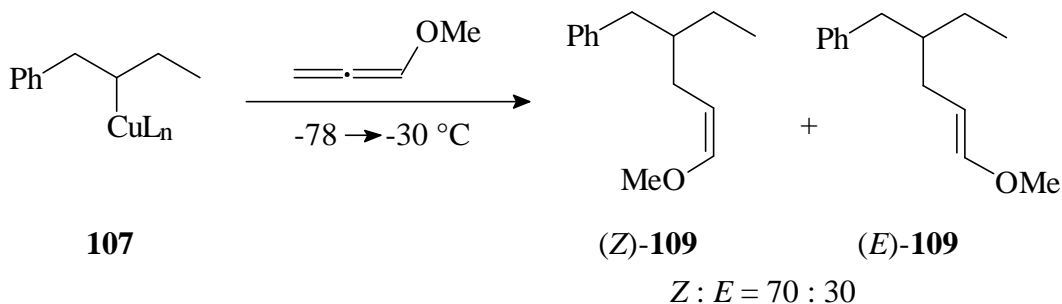
(Chiralcel OJ, Heptan/*i*-Propanol 99:1, 0.30 ml/min, 254 nm).

### Elementaranalyse:

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2$  (308.419 g/mol): Ber.: C 81.78 H 7.84.

Gef.: C 81.70      H 7.60.

## 9.3.2.3 Umsetzung mit Methoxypropadien



Die Herstellung von **107** und die Umsetzung mit Methoxypropadien erfolgte nach den unter 9.3.1 (speziell s. Tabelle 31) und 9.3.2 angegebenen allgemeinen Arbeitsvorschriften.

Nach der ersten flash-chromatographischen Reinigung (Kieselgel, Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10:1 mit 0.1 % NEt<sub>3</sub>) wurde der Enolether **109** in Form eines farbloses Öls als *Z/E*-Gemisch mit *Z* : *E* von 30 : 70 laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse erhalten<sup>a</sup>. Nach einer zweiten FC (Kieselgel, Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 15:1 mit 0.1 % NEt<sub>3</sub>) konnte eine Fraktion erhalten werden, die nur die (*Z*)-Verbindung enthielt, während die (*E*)-Verbindung immer als Gemisch mit der (*Z*)-Verbindung erhalten wurde. Die in Tabelle 31 angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die insgesamt erhaltene Produktfraktion von **109** als *E/Z*-Gemisch; die Ergebnisse der HPLC-Analyse beziehen sich auf die isolierte (*Z*)-Verbindung<sup>b</sup>.

Tabelle 31:

Nr.	Cu(I)-Quelle	Reaktions- bedingungen	Ausbeute an <b>109</b> als <i>E/Z</i> -Gemisch	<i>ee</i> von ( <i>Z</i> )- <b>109</b> laut HPLC-Analyse
1	CuCN	AAV4	73 %	0 %
2	CuCN·2 LiCl	AAV5	76 %	0 %
3	CuBr·P( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub>	AAV9	80 %	0 %
4	CuBr·SMe <sub>2</sub>	AAV10	85 %	0 %
5	(2-Th-CuCN)Li <sup>A</sup>	AAV11 <sup>A</sup>	79 %	0 %

<sup>A</sup> Ohne Bortrifluorid-Zusatz.

<sup>a</sup> Die Zuordnung der olefinischen Protonensignale zum (*Z*)- bzw. (*E*)-Isomer erfolgte durch ein NOESY-Experiment.

<sup>b</sup> Die beiden Enantiomerenpaare des *E/Z*-Gemisches konnten weder durch chirale HPLC noch durch chirale GC getrennt werden.



(*Z*)- und (*E*)-4-Benzyl-1-hexenylmethylether (**109**):

(*Z*)-(*E*)-Gemisch :

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.88 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H, *Z* und *E*), 1.26-1.34 (m, 2H, *Z* und *E*), 1.60 (sept, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1H, *Z* und *E*), 1.89 (t, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2H, *E*), 2.02-2.09 (m, 2H, *Z*), 2.50 (dd, <sup>2</sup>J = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H, *Z* und *E*), 2.58 (dd, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H, *Z* und *E*), 3.51 (s, 3H, *E*), 3.57 (s, 3H, *Z*), 4.33 (dt, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 1H, *Z*), 4.69 (dt, <sup>3</sup>J = 12.7 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H, *E*), 5.94 (dt, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H, *Z*), 6.24 (d, <sup>3</sup>J = 12.7 Hz, 1H, *E*), 7.14-7.30 (m, 5H, *Z* und *E*).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 11.0 (*Z*), 11.1 (*E*), 25.4 (*Z*), 25.5 (*E*), 27.0 (*Z*), 27.2 (*E*), 39.9 (*Z*), 40.0 (*E*), 41.8 (*Z*), 42.1 (*E*), 56.0 (*E*), 59.4 (*Z*), 100.7 (*E*), 104.9 (*Z*), 125.4 (*Z* und *E*), 128.1 (2C, *Z* und *E*), 129.4 (2C, *Z* und *E*), 141.8 (C<sub>q</sub>, *Z* und *E*), 146.9 (*Z*), 148.0 (*E*).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.70 für das (*Z*)-Isomer,

0.69 für das (*E*)-Isomer, (Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4:1).

Isolierte (*Z*)-Verbindung:

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.84 (t, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 3H), 1.30 (quin, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H), 1.61 (sept, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1H), 2.07 (td, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 2H), 2.50 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, <sup>2</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 4.33 (dt, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1H), 5.93 (dt, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, <sup>4</sup>J = 1.2 Hz, 1H), 7.14-7.25 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 11.1, 25.2, 27.0, 39.8, 41.8, 59.3, 104.8, 125.5, 128.0 (2C), 129.3 (2C), 141.8 (C<sub>q</sub>), 146.8.

**HPLC** für das isolierte (*Z*)-Isomer:

t<sub>R</sub> = 14.9 min,

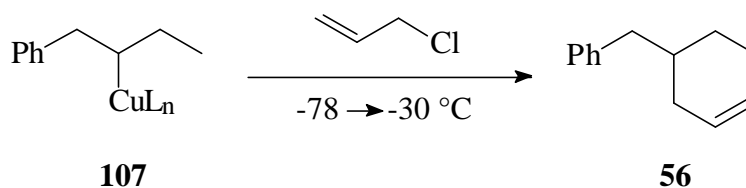
t<sub>R</sub> = 24.6 min,

(Chiracel OJ, 100 % Heptan, 0.50 ml/min, 215 nm).

**Elementaranalyse:**

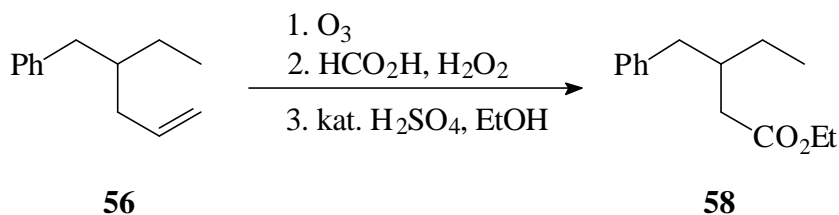
C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O (204.313 g/mol):	Ber.: C 82.30	H 9.87.
	Gef.: C 81.98	H 9.80.

## 9.3.2.4 Umsetzung mit Allylchlorid



Die Herstellung von **107** und die Umsetzung mit Allylchlorid erfolgte nach den unter 9.3.1 (speziell s. Tabelle 32) und 9.3.2 angegebenen allgemeinen Arbeitsvorschriften.

Nach FC (Kieselgel, Pentan) und Abtrennung von 1-Allyl-4-chlorbenzol (**188**) durch Kugelrohrdestillation analog wie in Kap. 5.8 wurden die in der Tabelle angegebenen Ausbeuten des Olefins **56** erhalten. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen in Kap. 5.8 überein. Da sich die Enantiomere des Olefins **56** nicht durch analytische HPLC oder GC trennen ließen, wurden die Enantiomerenüberschüsse indirekt nach Überführung des Olefins **56** in den Ethylester **58** analog wie in Kap 5.8 bestimmt.



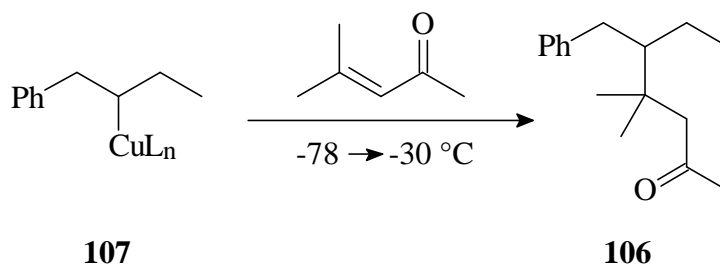
Die erhaltenen Enantiomerenüberschüsse des Ethylesters **58** laut HPLC-Analyse sind in Tabelle 32 aufgeführt.

Tabelle 32:

Nr.	Cu(I)-Quelle	Reaktions- bedingungen	Ausbeute an <b>56</b>	<i>ee</i> des Esters <b>58</b> laut HPLC-Analyse
1	CuCN	AAV4	80 %	0 %
2	CuCN·2 LiCl	AAV5	85 %	0 %
3	CuBr·P( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub>	AAV9	78 %	0 %
4	CuBr·SMe <sub>2</sub>	AAV10	76 %	0 %
5	(2-Th-CuCN)Li <sup>a</sup>	AAV11 <sup>a</sup>	75 %	0 %

<sup>a</sup> Ohne Bortrifluorid-Zusatz.

## 9.3.2.5 Umsetzung mit Mesityloxid



Die Herstellung von **107** und die Umsetzung mit Mesityloxid erfolgte nach den unter 9.3.1 (speziell s. Tabelle 33a bzw. 33b) und 9.3.2 angegebenen allgemeinen Arbeitsvorschriften. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 10:1) wurde das 5-Benzyl-4,4-dimethyl-2-heptanon (**106**) als farbloses Öl mit den in den Tabellen 33a und 33b angegebenen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen laut HPLC-Analyse erhalten:

Tabelle 33a:

Nr.	Cu(I)-Quelle	Reaktions- bedingungen	Ausbeute an <b>106</b>	<i>ee</i> von <b>106</b> laut HPLC-Analyse
1	CuCN, BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	AAV7	80 %	0 %
2	CuCN·2 LiCl	AAV5	5 %	0 %
3	CuCN, TMSCl	AAV6	30 %	0 %
4	CuI·P( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub>	AAV8	50 %	0 %
5	CuBr·P( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub>	AAV9	58 %	0 %
6	CuBr·SMe <sub>2</sub>	AAV10	55 %	0 %
7	(2-Th-CuCN)Li <sup>A</sup>	AAV11	78 %	0 %

<sup>A</sup> mit BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>-Zusatz

Tabelle 33b:

Nr.	Katalytische Cu(I)-Mengen (AAV12)	Ausbeute an <b>106</b>	<i>ee</i> von <b>106</b> laut HPLC-Analyse <sup>a</sup>
1	0.50 Äquiv. CuCN, BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	75 %	12 % <sup>b</sup>
2	0.10 Äquiv. CuCN, BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	70 %	30 % <sup>c</sup>
3	0.05 Äquiv. CuCN, BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	50 %	34 % <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Bei Herstellung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** in THF wurde in allen drei Fällen 0 % *ee* erhalten.

<sup>b</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +2.0 (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>). <sup>c</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +2.2 (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>). <sup>d</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +3.1 (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>).

5-Benzyl-4,4-dimethyl-2-heptanon (**106**):

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 0.69 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.11-1.20 (m, 1H), 1.50 (qdd, <sup>2</sup>J = 14.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.33 (dd, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H), 2.41 (d, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, 1H), 2.43 (d, <sup>2</sup>J = 15.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, <sup>2</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, 1H), 7.15-7.28 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 14.2, 23.2, 25.2, 25.4, 32.5, 36.8, 37.3 (C<sub>q</sub>), 50.3, 52.7, 125.5, 128.2 (2C), 129.1 (2C), 142.7 (C<sub>q</sub>), 209.1 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.48 (Pentan/TBME 4:1).

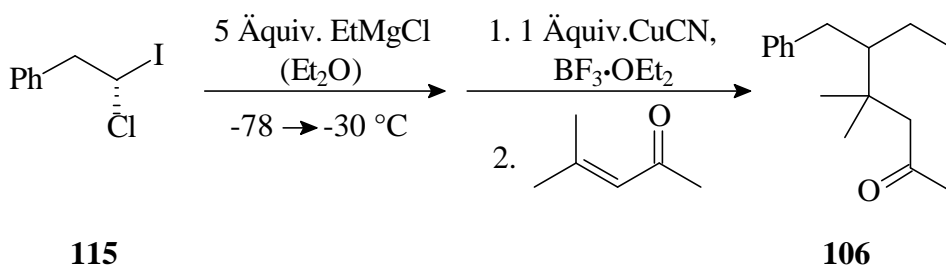
**HPLC:** t<sub>R</sub> = 39.5 min (Hauptenantiomere, falls *ee* vorhanden) [(*S*)-Enantiomer s. Kap. 10.6.5],

t<sub>R</sub> = 42.8 min,

(Chiralcel OJ, 100 % Heptan, 0.30 ml/min, 215 nm).

**Elementaranalyse:**

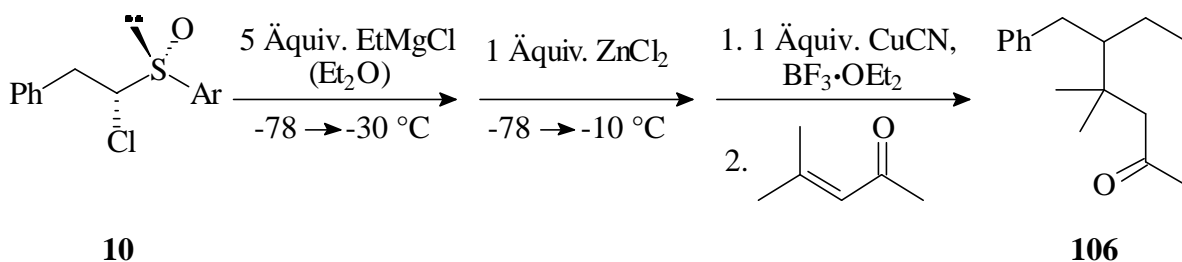
C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O (232.365 g/mol):	Ber.: C 82.70	H 10.41.
	Gef.: C 82.46	H 10.55.

9.3.3 Kontrollversuch mit (*S*)-1-Chlor-1-iodphenylethan

Zu 0.55 ml (1.00 mmol) Ethylmagnesiumchlorid-Lösung (1.81 M in Diethylether) wurde bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  eine auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  vorgekühlte Lösung von 53 mg (0.20 mmol) (-)-(*S*)-1-Chlor-1-iodphenylethan (**115**)<sup>[6c]</sup> (97 % *ee*) in 0.30 ml abs. Toluol gegeben und die entstandene Reaktionslösung in 1.5 h auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  aufgetaut. Nach Abkühlen auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gab man (analog AAV7) 72 mg (0.80 mmol) festes Kupfer(I)cyanid hinzu und rührte das entstandene Reaktionsgemisch 5 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Anschließend wurden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  100  $\mu\text{l}$  (0.80 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex hinzugegeben und die entstandene Reaktionsmischung wurde 15 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von 137  $\mu\text{l}$  (1.20 mmol) Mesityloxid bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  ließ man die Reaktionsmischung in 2 h auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  auftauen und gab bei dieser Temperatur 5 ml wässrigen pH 7-Puffer hinzu. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 5 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer und nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 10:1) erhielt man 37 mg (0.16 mmol, 78 %) des Ketons **106** als farbloses Öl in Form eines Racemats laut HPLC-Analyse.

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen in Kap. 9.3.2.5 überein.

## 9.4 Transmetallierung auf Zink



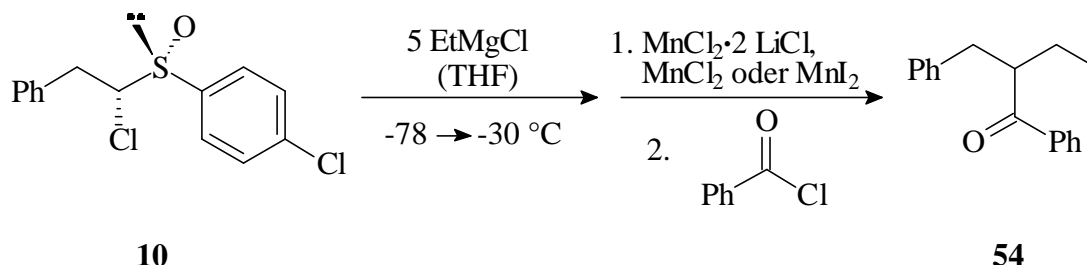
Nach AAV3 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.24 M in Et<sub>2</sub>O / Toluol 65 : 35) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend gab man bei -78 °C tropfenweise in 10 min 0.40 ml (0.80 mmol) einer nicht vorgekühlten wasserfreien Zink(II)-chlorid-Lösung (2.0 M in Diethylether) hinzu und ließ die Reaktionsmischung in 2.5 h auf -10 °C auftauen. Nach Abkühlen auf -78 °C wurden (analog AAV7) 72 mg (0.80 mmol) festes Kupfer(I)cyanid hinzugegeben. Nach 5 min gab man bei -78 °C 100 µl (0.80 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex hinzu und rührte 15 min bei -78 °C. Nach Zugabe von 137 µl (1.20 mmol) Mesityloxid bei -78 °C ließ man die Reaktionsmischung in 2 h auf -30 °C auftauen und gab bei dieser Temperatur 5 ml wässrigen pH 7-Puffer hinzu. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 5 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer und nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 10:1) erhielt man 40 mg (0.17 mmol, 85 %) des Ketons **106** als farbloses Öl mit einem Enantiomerenüberschuß von 85 % laut HPLC-Analyse. Es lag das gleiche Enantiomer im Überschuß vor wie in Kap. 9.3.2.5 (Tabelle 33b), wie ein Vergleich der HPLC-Retentionszeiten ergab.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +16.3 \text{ (c = 0.50, CHCl}_3\text{)}.$$

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen in Kap. 9.3.2.5 überein.

## 9.5 Transmetallierung auf Mangan

### a) Umsetzung mit Benzoylchlorid



Exemplarische Versuchsdurchführung mit  $\text{MnCl}_2 \cdot 2 \text{ LiCl}$ :

Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M) hergestellt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Anschließend gab man eine auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgekühlte Lösung von 101 mg (0.80 mmol) wasserfreiem Mangan(II)chlorid und 68 mg (1.60 mmol) Lithiumchlorid in 0.80 ml abs. THF hinzu und ließ die Reaktionslösung in 1.5 h auf  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  auftauen. Nach 5 min bei  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde die Reaktionslösung wieder auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und 111  $\mu\text{l}$  (0.96 mmol) Benzoylchlorid zugegeben. Die entstandene Reaktionslösung ließ man in 3 h auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  auftauen und gab dann 5 ml wässrigen pH 7-Puffer bei dieser Temperatur hinzu. Nach Erwärmen auf RT wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (neutrales Aluminiumoxid, Pentan/TBME 10:1) wurden 41 mg (0.17 mmol, 85 %) des Ketons **54** als farbloses Öl mit einem Enantiomerenüberschuß von 55 % laut HPLC-Analyse erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +3.8$  ( $c = 6.30$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**HPLC:**  $t_{\text{R}} = 28.5$  min,

$t_{\text{R}} = 38.9$  min (Hauptenantomer) [(*S*)-Enantiomer vgl. Kap 10.4.2].

(Chiralcel OJ, 100 % Heptan, 0.90 ml/min, 215 nm).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen in Kap. 9.3.2.1 überein

Die Versuche unter Verwendung von 101 mg (0.80 mmol)  $\text{MnCl}_2$  ohne  $\text{LiCl}$ -Zusatz bzw. 247 mg (0.80 mmol)  $\text{MnI}_2$  wurden analog wie mit  $\text{MnCl}_2 \cdot 2 \text{ LiCl}$  durchgeführt mit dem Unterschied, daß die  $\text{Mn(II)}$ -Salze jeweils als Feststoff zur Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** gegeben wurden. Die erhaltenen Ausbeuten an **54**, die Enantiomeren-

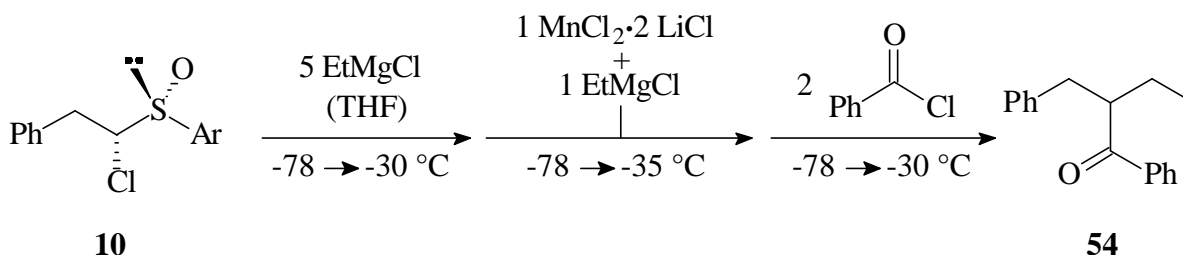
überschüsse laut HPLC-Analyse und die optischen Drehwerte sind in Tabelle 34 zusammengefaßt.

Tabelle 34:

Nr.	MnX <sub>2</sub>	Ausbeute von <b>54</b>	ee von <b>54</b>	[α] <sub>D</sub> <sup>23 a</sup>
1	MnCl <sub>2</sub>	78 %	53 %	+3.2
2	MnI <sub>2</sub>	80 %	55 %	+3.0

<sup>a</sup> (c = 6.30, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### Modifizierte Versuchsdurchführung:



Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt.

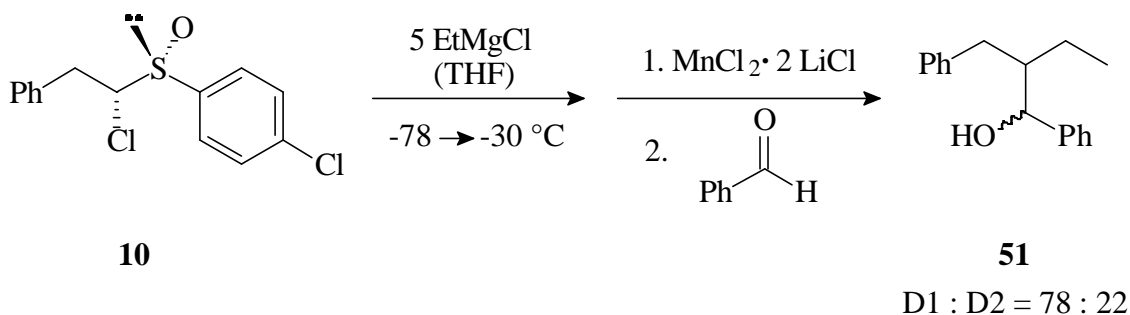
Zu einer auf -78 °C vorgekühlten Lösung von 101 mg (0.80 mmol) MnCl<sub>2</sub> und 68 mg (1.60 mmol) LiCl in 0.80 ml THF gab man 0.45 ml (0.80 ml) einer EtMgCl-Lösung (1.78 M in THF) und rührte die entstandene Reaktionslösung 15 min bei -78 °C. Anschließend wurde diese Lösung zu der auf -78 °C vorgekühlten Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** gegeben und die entstandene Reaktionslösung in 1.5 h auf -35 °C aufgetaut. Nach 5 min bei -35 °C wurde die Reaktionslösung wieder auf -78 °C abgekühlt und 222 µl (1.92 mmol) Benzoylchlorid zugegeben. Die entstandene Reaktionslösung ließ man in 3 h auf -30 °C auftauen und gab dann 5 ml wässrigen pH 7-Puffer bei dieser Temperatur hinzu. Nach Erwärmen auf RT wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (neutrales Aluminiumoxid, Pentan/TBME 10:1) wurden 50 mg (0.17 mmol, 85 %) des Ketons **54** als farbloses Öl mit einem Enantiomerenüberschuß von 69 % laut HPLC-Analyse erhalten.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +5.5 (c = 6.30, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen in Kap. 9.3.2.1 überein.



## b) Umsetzung mit Benzaldehyd

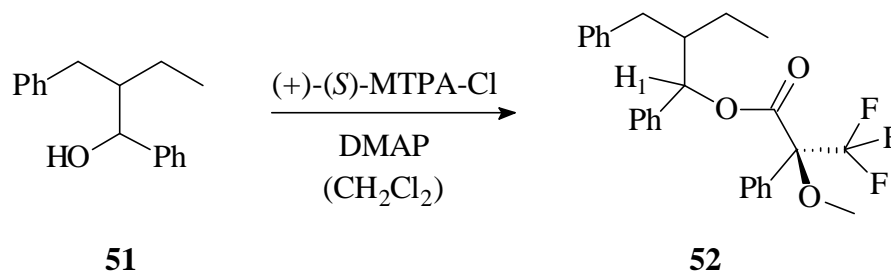


Die Versuchsdurchführung war analog wie beim ersten Versuch unter a) mit dem Unterschied, daß anstelle des Benzoylchlorids 81 µl (0.80 mmol) Benzaldehyd zugegeben wurden. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 4:1) erhielt man 12 mg (50 µmol, 25 %) des Alkohols **51** als Diastereomengemisch von 78 : 22 laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +1.5$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen unter 5.3 überein.

Da die beiden Enantiomerenpaare der zwei Diastereomere D1, D2 nicht durch analytische HPLC oder GC getrennt werden konnten, erfolgte die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse des Alkohols **51** entsprechend wie in Kap. 5.3 indirekt nach Umsetzung des Alkohols **51** mit (*S*)-MTPA-Cl (98 % *ee*) zum Mosher-Ester **52**.



Die quantitative Umsetzung des Alkohols **51** zum Mosher-Ester **52** wurde analog wie in Kap. 5.3 durchgeführt. Folgende Diastereomerenverhältnisse des Mosher-Esters **52** wurden laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse erhalten:

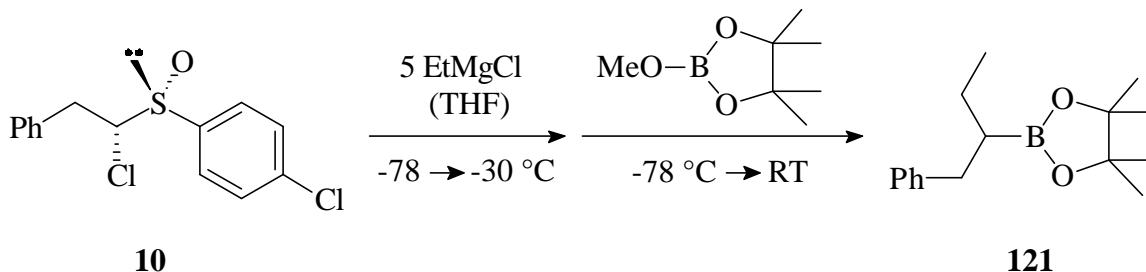
	1. Diastereomer	2. Diastereomer	3. Diastereomer	4. Diastereomer
$\delta(\text{H}_1)$ [ppm]	6.15	6.20	6.23	6.26
Integralverhältnis der $\text{H}_1$ -Signale:	18	18	59	5

[Analog wie in Kap. 5.3 läßt sich daraus ein Enantiomerenüberschuß für das Hauptdiastereomer D1 des Alkohols **51** von 53 % und für D2 von 57 % ermitteln.]

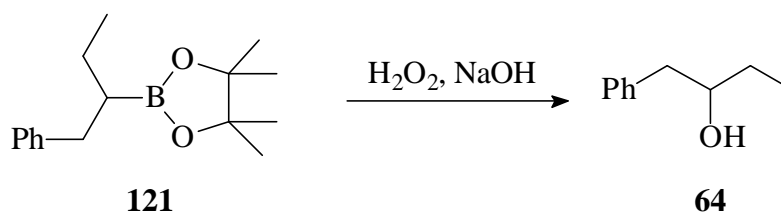
Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten des Mosher-Esters **52** stimmen mit denen unter 5.3 überein.

## 9.6 Transmetallierung auf Bor

### a) Abfangreaktion zum 1-Phenyl-2-butanol (**64**)



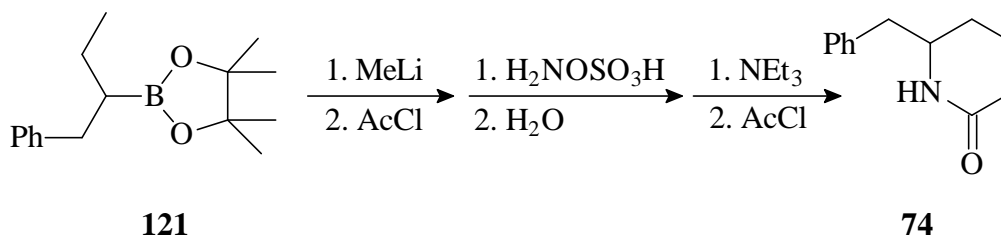
Nach AAV1 wurde aus 60 mg (0.20 mmol) des Sulfoxids **10** (99 % *de*, 99 % *ee*) eine Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** (0.23 M in THF) hergestellt und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend gab man 126 mg (0.80 mmol) 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan<sup>[88]</sup> unverdünnt und nicht vorgekühlt in 5 min zur Lösung der sekundären Grignard-Verbindung **17** hinzu und ließ die Reaktionslösung in 2.5 h auf RT auftauen. Nach Zugabe von 4 ml Wasser wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum. Das Rohprodukt des Boronsäureesters **121** wurde für die nachfolgende Reaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt.



Zu einer Lösung des Rohproduktes von **121** in 10 ml Diethylether wurden bei 0 °C 4.5 ml 2 M NaOH (9.00 mmol) und 2.8 ml 30 %ige wässrige Wasserstoffperoxid-Lösung (2.44 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung rührte man anschließend 4 h bei RT und trennte danach die organische Phase ab. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach FC (Kieselgel, Dichlormethan) erhielt man 27 mg (0.18 mmol, 90 %) des 1-Phenyl-2-butanols (**64**) als farbloses Öl mit einem Enantiomerenüberschuß von 89 % laut HPLC-Analyse.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +15.5$ . ( $c=1.50$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ), Lit<sup>[47]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.0$  ( $c=1.50$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ) für das (*S*)- Enantiomer.

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen in Kap. 6 überein.

b) **Abfangreaktion zum N-(1-Benzylpropyl)-acetamid (74):**

Die Herstellung des Boronsäureesters **121** erfolgte unter Verwendung der gleichen Ansatzgröße analog wie unter a). Zu einer Lösung des Rohproduktes von **121** in 1.6 ml abs. Diethylether gab man bei -78 °C in 5 min 0.42 ml (0.96 mmol) einer MeLi-Lösung (2.28 M in Diethylether) und ließ die Reaktionslösung 3 h bei dieser Temperatur rühren. Nach Zugabe von 68 µl (0.96 mmol) Acetylchlorid wurde die Reaktionslösung in 2 h auf RT erwärmt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zum erhaltenen Rückstand gab man 1.0 ml *n*-Pentan und trennte die entstandene Lösung vom ausgefallenen Lithiumchlorid ab. Nach zweimaligem Waschen des Feststoffs mit je 1.0 ml *n*-Pentan wurden die organischen Phasen anschließend vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Der erhaltene Boronsäureester wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt umgesetzt.

Zu einer Lösung des Boronsäureester in 1.0 ml THF gab man 181 mg (1.60 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure als Feststoff und ließ die entstandene Suspension 20 h bei RT rühren. Anschließend wurden 5 ml Wasser und 5 ml Diethylether hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Zur wäßrigen Phase gab man bei 0 °C 330 µl (2.40 mmol) Triethylamin und ließ die Reaktionslösung 5 min bei RT rühren. Anschließend wurde die Lösung tropfenweise mit 114 µl (1.60 mmol) Acetylchlorid versetzt und die entstandene Reaktionslösung 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von 5 ml Wasser und 5 ml Diethylether trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase zweimal mit je 5 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 ml gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man nach FC (Kieselgel, zunächst CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dann CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3) 26 mg (0.14 mmol, 69 %) des N-(1-Benzylpropyl)-acetamids (**74**) als farblosen Feststoff (Smp.: 67 °C, Lit.<sup>[8]</sup>: 69 °C). Die gesamte erhaltene Produktfraktion wurde anschließend in einem Heptan/*i*-Propanol-Gemisch von 97 : 3 gelöst und HPLC-analytisch untersucht, wobei ein Enantiomerenüberschuß von 90 % des gleichen Enantiomers wie unter 7.1 ermittelt wurde.

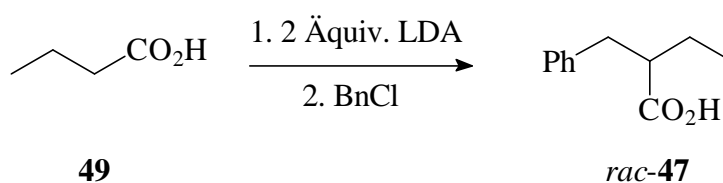
$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -0.90 \text{ (c = 5.00, MeOH)}.$$

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten sowie die HPLC-Retentionszeiten stimmen mit denen in Kap. 7 überein.

## 10. Synthesen von Vergleichssubstanzen zur Bestimmung der absoluten Konfigurationen der Abfangprodukte

### 10.1 (S)-2-Benzylbutansäure

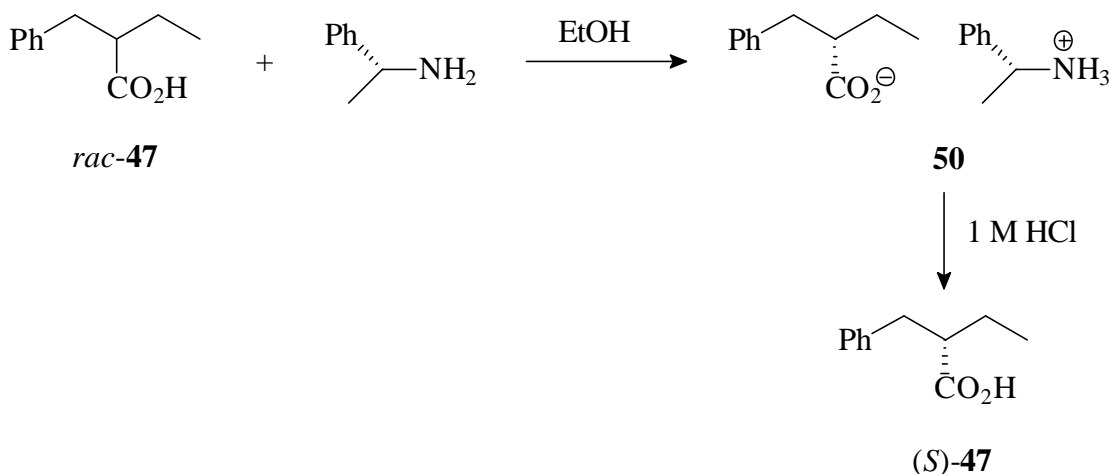
#### 10.1.1 Synthese von *rac*-2-Benzylbutansäure<sup>[130]</sup>



Zu 293 ml (431 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.47 M in Hexan) wurde bei 0 °C in 30 min eine Lösung von 60 ml (0.43 mol) abs. Diisopropylamin in 100 ml abs. THF getropft. Anschließend gab man zu der Reaktionslösung bei -60 °C in 30 min eine Lösung von 19 ml (0.21 mol) Butansäure (**49**) in 100 ml abs. THF und rührte die entstandene Reaktionslösung 30 min bei RT. Nach Entfernen des Lösungsmittels und des Amins im Vakuum (0.3 mbar) wurde der erhaltene farblose Rückstand in 400 ml abs. THF aufgenommen. Zu der entstandenen Lösung gab man bei -40 °C in 30 min 24 ml (0.21 mol) Benzylchlorid und ließ die Reaktionslösung in 3 h auf RT auftauen. Nach Zugabe von 300 ml 2 M wässriger Salzsäure-Lösung wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach Destillation im Vakuum (Sdp.: 127 °C, 2.7 mbar, Lit<sup>[130]</sup>: 172 °C, 17 mbar) wurden 28.5 g (156 mmol, 77 %) der Säure **47** als Racemat in Form eines farblosen Öls erhalten.

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit denen in Kap. 5.1 überein.

### 10.1.2 Racematspaltung zur Synthese von (*S*)-2-Benzylbutansäure <sup>[32]</sup>



Zu einer Lösung von 10.00 g (56.11 mmol) *rac*-2-Benzylbutansäure (**47**) in 150 ml Ethanol wurden in 5 min 6.80 g (56.1 mmol) (*R*)-1-Phenylethylamin (98 % *ee*) gegeben und die entstandene Reaktionslösung 30 min gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C kristallisierte ein farbloser Feststoff aus, der nach Abfiltration erneut in 50 ml Ethanol gelöst und bei 0 °C wiederum zur Kristallisation gebracht wurde. Der Vorgang wurde noch viermal wiederholt. Danach erhielt man 4.20 g (14.0 mmol, 25 %) des Salzes **50** in Form farbloser Nadeln (Smp.: 135 °C).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +25.3$  ( $c = 1.50$ , MeOH).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):

$\delta = 0.96$  (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H), 1.30-1.53 (m, 2H), 1.62 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H), 2.45 (quin,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 2.65 (dd,  $^2J = 13.3$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $^2J = 13.0$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 4.40 (q,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 7.15-7.65 (m, 10H). Das Signal der Protonen am Stickstoff ist nicht erkennbar.

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>OD):

$\delta = 13.0, 21.6, 27.1, 40.6, 52.5, 54.2, 127.0, 127.9$  (2C), 129.4 (2C), 130.1, 130.3 (2C), 130.5 (2C), 141.0 (C<sub>q</sub>), 142.7 (C<sub>q</sub>), 184.1 (C<sub>q</sub>).

**Elementaranalyse:**

C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> (299.414 g/mol):	Ber.: C 76.22	H 8.42	N 4.68
	Gef.: C 76.20	H 8.35	N 4.76.

Zur Freisetzung der (*S*)-Säure **47** versetzte man 4.10 g (13.6 mmol) des Salzes **50** mit 58 ml 1 M wässriger Salzsäure und extrahierte die wässrige Lösung dreimal mit je 50 ml Diethylether.

Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und man erhielt 2.40 g (13.4 mmol, 98 %) der (*S*)-Säure **47** als farbloses Öl mit einer Enantiomerenreinheit von 98 % laut HPLC-Analyse.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +38.8$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); Lit.<sup>[31]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -40.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) für das (*R*)-Enantiomer.

**HPLC:**  $t_{\text{R}} = 25.7$  min (Minderenantiomer, (*R*)-**47**);

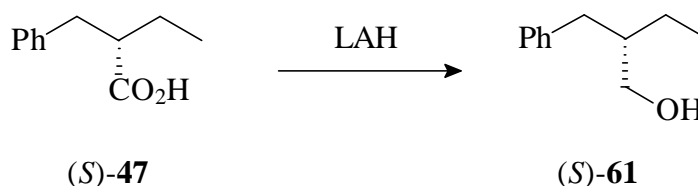
$t_{\text{R}} = 27.8$  min (Hauptenantiomer, (*S*)-**47**)

(Chiralcel OD, Heptan/ *i*-Propanol/  $\text{HCO}_2\text{H}$  98:1.3:0.7; 0.40 ml/min, 215 nm).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen in Kap. 5.1 überein.

## 10.2 (*S*)-3-Benzyl-pentansäureethylester

### 10.2.1 Synthese von (*S*)-2-Benzyl-1-butanol<sup>[32]</sup>



Zu 519 mg (13.7 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml abs. Diethylether wurde in 30 min eine Lösung von 1.73 g (9.73 mmol) (*S*)-2-Benzylbutansäure (**47**) in 10 ml abs. Diethylether gegeben und die entstandene Reaktionslösung 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse mit 10 ml Wasser und 10 ml 10%iger wäßriger Schwefelsäure-Lösung trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer und nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 4:1) erhielt man 1.38 g (8.40 mmol, 86 %) des (*S*)-Alkohols **61** als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +4.8$  ( $c = 1.05$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); Lit.<sup>[31]</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -5.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) für das (*R*)-Enantiomer.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 0.94$  (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H), 1.32 (s, 1H), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.73 (sept,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H), 2.64 (d,  $^3J = 7.1$  Hz, 2H), 3.54 (d,  $^3J = 5.1$  Hz, 2H), 7.17-7.21 (m, 5H).

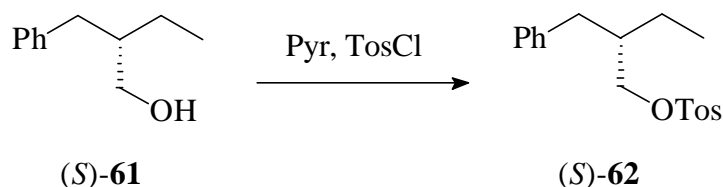
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 11.4, 23.4, 37.4, 44.2, 64.5, 125.9, 128.3$  (2C), 129.2 (2C), 140.7 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.23 (Pentan/TBME 4:1).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturdaten<sup>[31]</sup> überein.

### 10.2.2 Synthese von (*S*)-2-Benzyl-1-butanol-4-toluolsulfonsäureester<sup>[32]</sup>



Zu 1.35 g (8.19 mmol) (*S*)-2-Benzyl-1-butanol (**61**) gab man 0.70 ml (8.6 mmol) abs. Pyridin und versetzte die entstandene Lösung innerhalb von 30 min in 5 Portionen mit 1.59 g (8.35 mmol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid. Nach 20 h Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung auf 10 g Eis und 10 ml konz. Salzsäure gegeben und die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach Reinigung durch FC (Kieselgel, Pentan/TBME 10:1) wurden 1.99 g (6.25 mmol, 76 %) des geschützten (*S*)-Alkohols **62** als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +17.3$  ( $c = 1.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

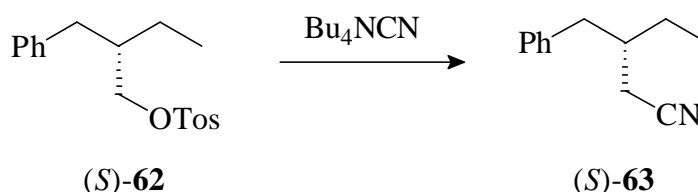
$\delta = 0.84$  (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H), 1.38 (quin,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H), 1.74-1.88 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.57 (d,  $^3J = 7.3$ , 2H), 3.85 (dd,  $^2J = 9.5$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $^2J = 9.5$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H), 6.99-7.26 (m, 5H), 7.33 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 11.1, 21.7, 23.2, 36.8, 41.4, 71.4, 126.1, 127.9$  (2C), 128.4 (2C), 129.1 (2C), 129.8 (2C), 133.1 ( $\text{C}_q$ ), 139.5 ( $\text{C}_q$ ), 144.7 ( $\text{C}_q$ ).

### Elementaranalyse:

### 10.2.3 Synthese von (S)-3-Benzyl-pentannitril



Zu einer Lösung von 1.18 g (3.69 mmol) des (*S*)-Toluolsulfonsäureesters **62** in 3 ml Acetonitril gab man 3.92 g (14.6 mmol) festes *tert*-Butylammoniumcyanid und erhitzte die entstandene Reaktionslösung 2 h unter Rückfluß. Nach Zugabe von 10 ml Wasser extrahierte man die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 10:1) wurden 592 mg (3.42 mmol, 93 %) des (*S*)-Nitrils **63** als farbloses Öl erhalten.

$$[\mathbf{a}]_{\text{D}}^{23} = +61.3 \text{ (c} = 1.50, \text{CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 0.99$  (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H), 1.46-1.61 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 1H), 2.19 (dd,  $^2J = 16.9$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H), 2.30 (dd,  $^2J = 17.0$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, 1H), 2.57 (dd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H), 2.83 (dd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H), 7.15-7.36 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$$\delta = 11.2, 20.6, 26.2, 38.9, 39.5, 118.6 \text{ (C}_q\text{)}, 126.1, 126.6 \text{ (2C)}, 129.1 \text{ (2C)}, 139.1 \text{ (C}_q\text{)}.$$

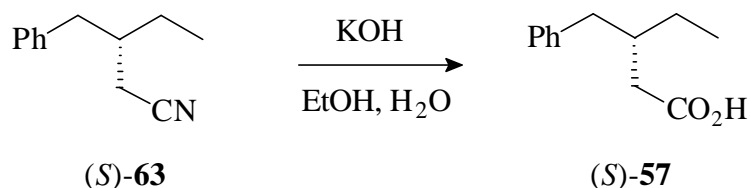
**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.46 (Pentan/TBME 4:1).

### Elementaranalyse:

C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N (173.259 g/mol):	Ber.: C 83.19	H 8.73	N 8.08.
	Gef.: C 83.18	H 8.78	N 8.29.



#### 10.2.4 Synthese von (*S*)-3-Benzyl-pentansäure

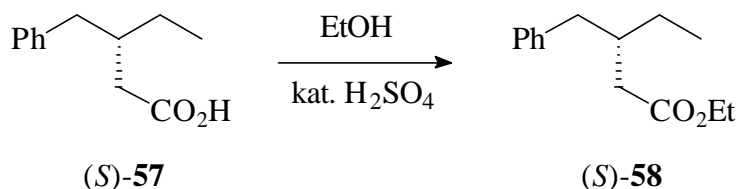


Zu einer Lösung von 271 mg (1.56 mmol) (*S*)-3-Benzyl-pentannitril (**63**) in 2.5 ml Ethanol wurde eine Lösung von 1.32 g (23.5 mmol) Kaliumhydroxid in 1.0 ml Wasser gegeben und die entstandene Reaktionslösung 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 30 ml 1 M wäßriger Salzsäurelösung extrahierte man die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und nach Destillation (Sdp.: 160 °C, 12.0 mbar) wurden 280 mg (1.46 mmol, 93 %) der (*S*)-Säure **57** als farbloses Öl erhalten.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +10.4 \text{ (c = 1.54, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit denen in Kap 5.8 überein.

#### 10.2.5 Synthese von (*S*)-3-Benzyl-pentansäure-ethylester



Eine Lösung von 100 mg (577 μmol) (*S*)-3-Benzyl-pentansäure (**57**) in 4 ml abs. EtOH wurde mit 4 Tropfen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 2 d unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen gab man 4 ml Wasser und 10 ml Diethylether hinzu und trennte die organische Phase ab. Die wäßrige Phase extrahierte man zweimal mit je 30 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach Destillation (Sdp.: 100 °C, 2.7 mbar) erhielt man 121 mg (548 μmol, 95 %) des (*S*)-Ethylesters **58** als farbloses Öl mit einer Enantiomerenreinheit von 98 % laut HPLC-Analyse.

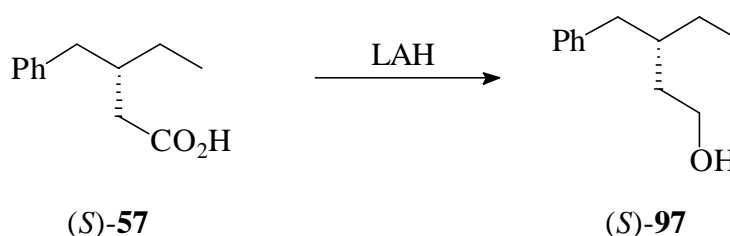
$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +10.3 \text{ (c = 1.75, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

**HPLC:**  $t_R = 33.7$  min (Minderenantiomere, (*R*)-**58**);  
 $t_R = 35.6$  min (Hauptenantiomere, (*S*)-**58**)  
(Chiracel OJ, 100 % Heptan, 0.30 ml/min, 215 nm).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen in Kap 5.8 überein.

### 10.3 (*S*)-3-Benzyl-1-penten

#### 10.3.1 Synthese von (*S*)-3-Benzyl-1-pentanol



Zu 40 mg (1.10 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 5.0 ml abs. Diethylether wurde in 30 min eine Lösung von 145 mg (750  $\mu\text{mol}$ ) (*S*)-3-Benzylpentansäure (**57**) (Kap. 10.2.4) in 1.0 ml abs. Diethylether gegeben und die entstandene Reaktionsmischung 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse mit 5 ml Wasser und 10 ml 10%iger wäßriger Schwefelsäure-Lösung trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 20 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer und nach FC (Kieselgel, Pentan/TMBE 4:1) erhielt man 105 mg (590  $\mu\text{mol}$ , 79 %) des (*S*)-Alkohols **97** als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +6.6$  ( $c = 2.12$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**$^1\text{H}$ -NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 0.91$  (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H), 1.25-1.42 (m, 2H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.74 (sept,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H), 2.50 (dd,  $^2J = 13.7$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 3.58-3.74 (m, 2H), 7.12-7.32 (m, 5H).

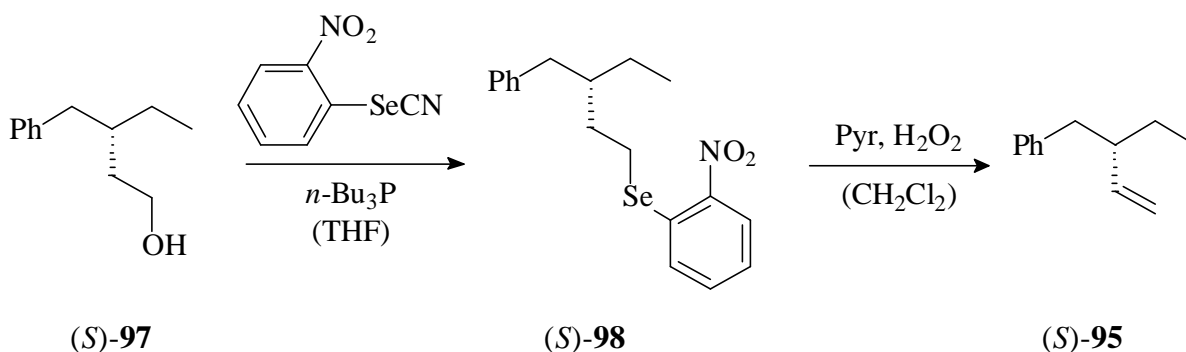
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 10.7, 25.8, 36.1, 37.9, 40.2, 61.1, 125.8, 128.2$  (2C), 129.2 (2C), 141.2 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.15 (Pentan/TBME 4:1).

**Elementaranalyse:**

$C_{12}H_{18}O$  (178.270 g/mol): Ber.: C 80.85      H 10.18.  
 Gef.: C 80.87      H 10.32.

**10.3.2 Synthese von (*S*)-3-Benzyl-1-penten**

Eine Lösung von 40 mg (0.22) des (*S*)-Alkohols **97** in 0.5 ml abs. THF wurde mit 61 mg (0.27 mmol) festem 2-Nitrophenylselenocyanat und 66  $\mu$ l (0.27 mmol) Tri-*n*-butylphosphin versetzt. Nach 30 min Rühren bei RT entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum und nach FC (neutrales Aluminiumoxid, Pentan/TBME 1:3) erhielt man 65 mg eines gelben Öls, welches nicht weiter analysiert, sondern direkt umgesetzt wurde. [ $R_f$ -Wert: 0.26 (Aluminiumoxid, Pentan/TBME 1:3)].

Zu der Lösung des gelben Öls in 1.0 ml Dichlormethan wurden 20  $\mu$ l (0.24 mmol) Pyridin und 40  $\mu$ l 30%ige wäßrige Wasserstoffperoxid-Lösung gegeben. Nach 30 min Rühren bei RT trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wäßrige Phase zweimal mit je 10 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (Kieselgel, Pentan) wurden 25 mg (0.16 mmol, 71 %) des (*S*)-Olefins **95** als farbloses Öl mit einer Enantiomerenreinheit von 98 % laut GC-Analyse erhalten.

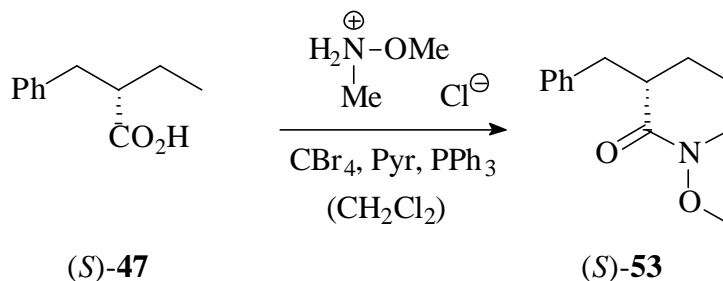
$[\alpha]_D^{23} = +18.6$  ( $c = 0.40$ ,  $CHCl_3$ ).

**GC:**  $t_R = 17.2$  min (Minderenantiomer, (*R*)-**95**);  
 $t_R = 17.4$  min (Hauptenantiomer, (*S*)-**95**)  
 (Chiralsil Dex CB, isotherm bei 100 °C).

Die  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR-Daten stimmen mit denen in Kap 9.1 überein.

## 10.4 (2'S)-(2-Benzyl-1-phenylbutyl)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoat

### 10.4.1 Synthese von (S)-2-Benzyl-N-methoxy-N-methyl-butanamid



Zu einer Lösung von 373 mg (2.09 mmol) (S)-2-Benzylbutansäure (**47**) (98 % *ee*) (Kap. 10.1.2) in 5 ml abs. Dichlormethan wurden 223 mg (2.27 mmol) festes N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid, 188 µl (2.32 mmol) abs. Pyridin und 693 mg (2.09 mmol) Kohlenstoff-tetrabromid gegeben. Zu der entstandenen Reaktionslösung gab man innerhalb von 15 min in 5 Portionen 603 mg (2.30 mmol) festes Triphenylphosphin. Nach 4 h Rühren entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und gab 25 ml einer 1 : 1-Mischung von Pentan und Ethylacetat zum Rückstand. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 5:1 mit 0.1 % Triethylamin) erhielt man 370 mg (1.67 mmol, 80 %) des (S)-Amids **53** als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +11.0$  ( $c = 1.90$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 0.90$  (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H), 2.68 (dd,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $^2J = 12.9$  Hz,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 7.15-7.30 (m, 5H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

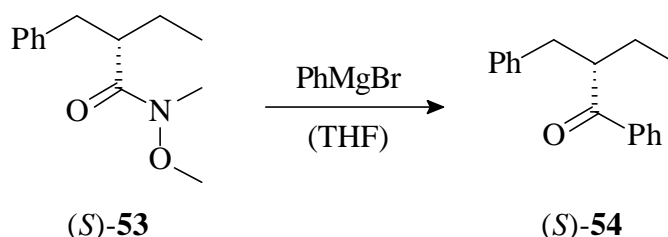
$\delta = 11.8, 25.5, 31.8, 38.5, 44.9, 61.0, 126.0, 128.1$  (2C),  $128.9$  (2C),  $140.2$  ( $\text{C}_q$ ),  $175.5$  ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.38 (Pentan/TBME 1:1).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (221.296 g/mol):	Ber.: C 70.56	H 8.65	N 6.33.
	Gef.: C 70.29	H 8.80	N 6.62.

### 10.4.2 Synthese von (*S*)-2-Benzyl-1-phenyl-1-butanon



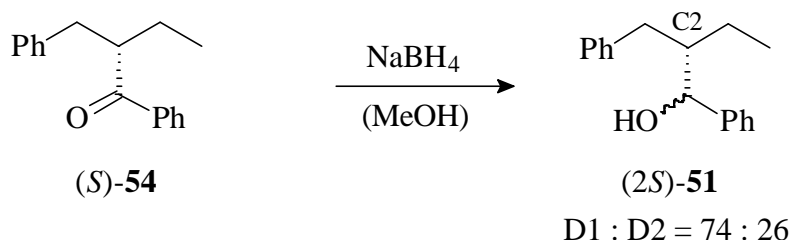
Zu einer Lösung von 112 mg (0.506 mmol) des (*S*)-Weinreb-Amids **53** in 3.0 ml abs. THF wurden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 10 min 1.38 ml (2.05 mmol) einer Phenylmagnesiumbromid-Lösung (1.49 M in THF) gegeben. Nach Erwärmen auf RT innerhalb von 3 h ließ man die Reaktionslösung noch weitere 3 h bei RT rühren. Anschließend wurden bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  20 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung und 10 ml Diethylether hinzugegeben. Nach Abtrennen der organische Phase extrahierte man die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer und nach FC (neutrales Aluminiumoxid, Pentan:TBME 10:1) erhielt man 106 mg (0.445 mmol, 88 %) des Ketons **54** als farbloses Öl mit einem Überschuß des (*S*)-Enantiomers von 90 % laut HPLC-Analyse.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +8.0 \text{ (c = 6.30, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}.$$

**HPLC:**  $t_{\text{R}} = 28.5$  min (Minderenantiomere, (*R*)-**54**),  
 $t_{\text{R}} = 38.9$  min (Hauptenantiomere, (*S*)-**54**),  
 (Chiralcel OJ, 100 % Heptan, 0.90 ml/min, 215 nm).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen in Kap. 9.3.2.1 überein.

### 10.4.3 Synthese von (2*S*)-2-Benzyl-1-phenyl-1-butanol



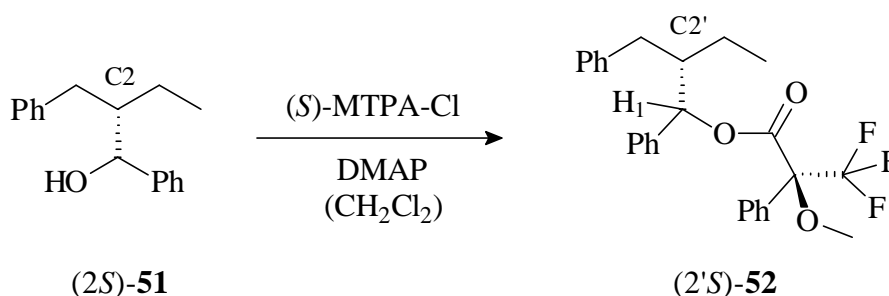
Zu einer Lösung von 63 mg (0.26 mmol) des (*S*)-Ketons **54** in 2.5 ml abs. Methanol gab man bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  50 mg (1.32 mmol) festes Natriumborhydrid und rührte die entstandene Reaktionslösung weitere 4 h bei dieser Temperatur. Nach Zugabe von 20 ml gesättigter wäßriger

Ammoniumchlorid-Lösung und 10 ml Diethylether wurde die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 4:1) wurden 44 mg (0.18 mmol, 70 %) des Alkohols **51** als farbloses Öl in Form eines Diastereomergemisches mit D1 : D2 von 74 : 26 laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse erhalten.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +2.3 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}.$$

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen in Kap. 5.3 überein.

#### 10.4.4 Synthese von (2'S)-(2-Benzyl-1-phenylbutyl)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat

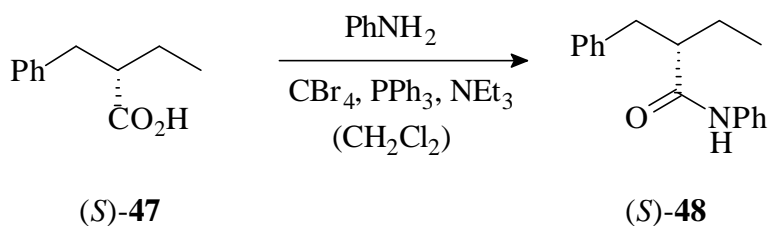


Die Umsetzung des Alkohols **51** zum entsprechenden Mosher-Ester **52** war analog wie in Abschnitt 5.3. Folgende Diastereomerenverhältnisse des Mosher-Esters **52** wurden laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse erhalten:

	1. Diastereomer	2. Diastereomer	3. Diastereomer	4. Diastereomer
$\delta(\text{H}_1)$ [ppm]	6.15	6.20	6.23	6.26
Integralverhältnis der $\text{H}_1$ -Signale	4	24	70	2

[Analog zur Auswertung in Kap. 5.3 läßt sich daraus für das Hauptdiastereomer D1 des Alkohols **51** ein Überschuß von 89 % und für D2 ein Überschuß von 85 % jeweils des (2S)-Enantiomers ermitteln].

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten des Mosher-Esters **52** stimmen mit denen in Kap. 5.3 überein.

**10.5 Synthese von (S)-2-Benzyl-N-phenyl-butanamid**

Zu einer Lösung von 100 mg (0.560 mmol) (S)-2-Benzylbutansäure (**47**) (98 % *ee*) (Kap. 10.1.2) in 4.0 ml abs. Dichlormethan wurden 51 µl (0.56 mmol) Anilin, 78 µl (0.56 mmol) Triethylamin und 186 mg (0.560 mmol) Kohlenstofftetrabromid gegeben. Zu der entstandenen Reaktionslösung gab man innerhalb von 15 min in 5 Portionen insgesamt 147 mg (0.560 mmol) festes Triphenylphosphin. Nach 4 h Rühren entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und gab zum erhaltenen Rückstand 25 ml einer 1 : 1-Mischung von Pentan : Ethylacetat. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach FC (Kieselgel, Pentan/Dichlormethan 1:1 mit 0.1 % Triethylamin) wurden 99 mg (0.39 mmol, 70 %) des Amids **48** als farbloser Feststoff erhalten (Smp: 112 °C, Lit.<sup>[8]</sup>: 111 °C). Die gesamte erhaltenen Produktfraktion wurde anschließend in einem Heptan/*i*-Propanol-Gemisch von 1 : 1 gelöst und HPLC-analytisch untersucht, wobei ein Überschuß des (S)-Enantiomers von 92 % ermittelt wurde.

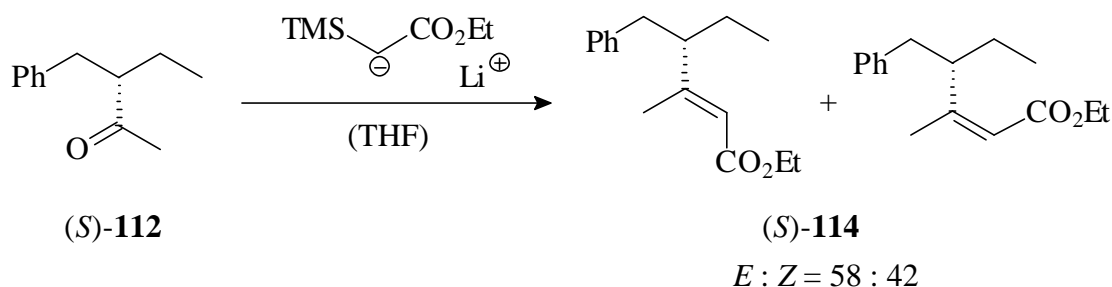
$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +88.0 \text{ (c = 0.36, CHCl}_3\text{)}.$$

**HPLC:**  $t_{\text{R}}$  = 25.7 min (Minderenantomer, (R)-**48**),  
 $t_{\text{R}}$  = 28.2 min (Hauptenantomer, (S)-**48**),  
(Chiralcel OD, 99:1 Heptan/*i*-Propanol, 0.60 ml/min, 215 nm).

Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten stimmen mit denen in Abschnitt 5.2 überein.





10.6.2 Synthese von (*S*)-4-Benzyl-3-methyl-2-hexensäureethylester

Zu einer Lösung von 105 ml (0.751 mmol) Diisopropylamin in 2 ml abs. THF wurden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 5 min 0.50 ml (0.75 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.50 M in Hexan) gegeben. Nach 15 min Rühren bei dieser Temperatur gab man 137 ml (0.749 mmol) (Trimethylsilyl)-essigsäureethylester hinzu und rührte die entstandene Reaktionslösung 5 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Anschließend wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 30 min eine Lösung von 132 mg (0.748 mmol) des (*S*) Ketons **112** (98 % *ee*) in 5 ml abs. THF zugegeben und die entstandene Reaktionslösung in 3 h auf RT erwärmt. Nach Zugabe von 10 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (Kieselgel, Pentan:TBME 10:1) erhielt man 148 mg (0.601 mmol, 80 %) des ungesättigten Esters **114** als farbloses Öl in Form eines Isomerengemisches mit (*E*) : (*Z*) von 58 : 42 laut  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse<sup>a</sup>.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +5.3 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}.$$

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 0.80 (t,  $^3J$  = 6.5 Hz, 3H, *E*), 0.82 (t,  $^3J$  = 6.5 Hz, 3H, *Z*), 1.24 (t,  $^3J$  = 7.3 Hz, 3H, *Z*), 1.26 (t,  $^3J$  = 7.0 Hz, 3H, *E*), 1.35-1.60 (m, 2H, *E* und *Z*), 2.10 (s, 3H, *Z* oder *E*), 2.11 (s, 3H, *Z* oder *E*), 2.20-2.37 (m, 1H, *E* und *Z*), 2.60-2.75 (m, 2H, *E* und *Z*), 4.03 (q,  $^3J$  = 7.2 Hz, 2H, *Z* oder *E*), 4.11 (q,  $^3J$  = 7.3 Hz, 2H, *Z* oder *E*), 5.59 (s, 1H, *E*), 5.66 (s, 1H, *Z*), 7.10-7.60 (m, 5H, *E* und *Z*).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 11.8 (*E* und *Z*), 14.2 (*E* und *Z*), 19.1 (*E* und *Z*), 25.1, 25.2, 39.9, 40.0, 42.5 (*E* und *Z*), 59.3, 59.4, 117.0 (*E*), 118.6 (*Z*), 125.7 (*E* und *Z*), 128.2 (2C, *E* und *Z*), 128.9 (2C, *E* und *Z*), 140.0 ( $\text{C}_q$ ), 140.2 ( $\text{C}_q$ ), 161.6 ( $\text{C}_q$ ), 161.7 ( $\text{C}_q$ ), 166.1 ( $\text{C}_q$ ), 166.3 ( $\text{C}_q$ ).

Nicht alle Signale konnten eindeutig einem Isomer zugeordnet werden.

<sup>a</sup> Die Zuordnung der olefinischen Protonensignale zum (*E*)- bzw. (*Z*)-Isomer erfolgte durch ein NOESY-Experiment.

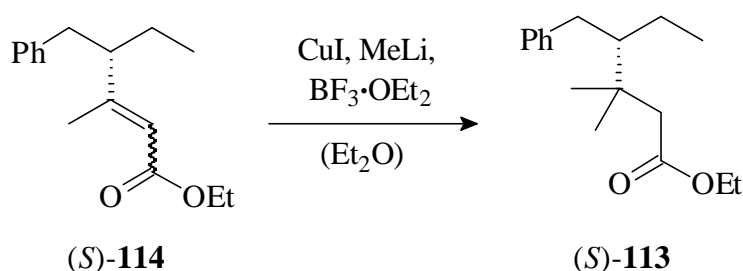
**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.71 (Pentan/TBME 4:1).

**HRMS (EI):**

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: Ber.: 246.1620.

Gef.: 246.1622.

### 10.6.3 Synthese von (S)-4-Benzyl-3,3-dimethyl-hexansäureethylester



Zu einer Suspension von 149 mg (0.78 mmol) Kupfer(I)iodid in 1.0 ml abs. Diethylether gab man bei -40 °C in 10 min 0.34 ml (0.78 mmol) einer MeLi-Lösung (2.28 M in Diethylether) und rührte das entstandene Reaktionsgemisch 10 min bei -40 °C. Nach Abkühlen auf -78 °C gab man 99 µl (0.78 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex hinzu und rührte 5 min bei -78 °C. Anschließend wurde bei -78 °C in 15 min eine Lösung von 64 mg (0.26 mmol) des ungesättigten (S)-Esters **114** in 1 ml abs. Diethylether hinzugegeben und das Reaktionsgemisch in 3 h auf RT erwärmt. Nach Zugabe von 10 ml gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wässrige Phase zweimal mit je 10 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 10:1) 10 mg (38 µmol, 15 %) des Esters **113** als farbloses Öl. Es konnten 51 mg (0.21 mmol, 80 %) nicht umgesetztes Edukt **114** zurückgewonnen werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +4.5$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.69 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H), 1.27 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.70 (m, 2H), 2.27 (d, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, 1H), 2.28 (d, <sup>2</sup>J = 14.8 Hz, 1H), 2.32 (dd, <sup>2</sup>J = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1H), 4.10 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H), 7.12-7.54 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

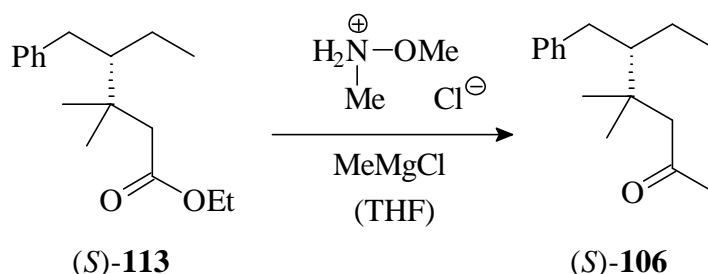
$\delta = 14.2, 14.3, 24.5, 27.2, 27.5, 37.2, 37.4$  ( $\text{C}_q$ ), 46.0, 50.2, 60.8, 125.6, 128.2 (2C), 129.1 (2C), 140.5 ( $\text{C}_q$ ), 173.0 ( $\text{C}_q$ ).

$R_f$ -Wert: 0.69 (Pentan/TBME 4:1).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (262.378 g/mol):	Ber.: C 77.82	H 9.99.
	Gef.: C 77.62	H 9.70.

#### 10.6.4 Synthese von (*S*)-5-Benzyl-4,4-dimethyl-2-heptanon



Zu einer Lösung von 10.0 mg (38.1  $\mu\text{mol}$ ) des Esters **113** und 5.0 mg (51  $\mu\text{mol}$ ) N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid in 0.5 ml THF wurden bei  $-10^\circ\text{C}$  in 10 min 90  $\mu\text{l}$  (0.30 mmol) einer Methylmagnesiumchlorid-Lösung (3.41 M in THF) gegeben. Nach Erwärmen auf RT rührte man die Reaktionslösung weitere 6 h und gab anschließend 2 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung und 2 ml Diethylether hinzu. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 2 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 10:1) wurden 6.0 mg (25  $\mu\text{mol}$ , 68 %) des (*S*)-Ketons **106** als farbloses Öl mit einem Enantiomerenüberschuß von 88 % laut HPLC-Analyse erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +16.0$  ( $c = 0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HPLC:**  $t_{\text{R}} = 39.5$  min (Hauptenantiomer, (*S*)-**106**),

$t_{\text{R}} = 42.8$  min (Minderenantiomer, (*R*)-**106**),

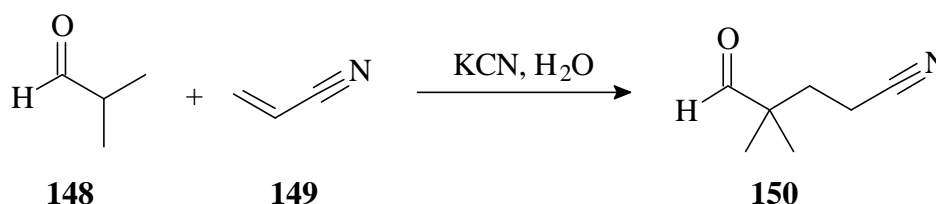
(Chiralcel OJ, 100 % Heptan, 0.30 ml/min, 215 nm).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit denen in Kap. 9.3.2.5 überein.

## Teil II: UNTERSUCHUNGEN ZUR INTRAMOLEKULAREN CARBENOID-C-H-INSERTION

### 11 Erste Modellverbindung: (5-Brom-5-iod-2,2-dimethyl-pentyloxy)-*tert*-butyl-dimethylsilan

#### 11.1 Synthese von 4,4-Dimethyl-5-oxo-pentannitril (**150**)<sup>[98]</sup>



In einem fest verschließbarem stabilen Reaktionsgefäß wurde eine Lösung von 15.0 g (208 mmol) *iso*-Butylaldehyd (**148**), 15.0 g (283 mmol) Acrylnitril (**149**), 164 mg (1.2 mmol) Hydrochinondimethylether und 495 mg (7.60 mmol) Kaliumcyanid in 1.5 ml Wasser 2 h auf 90 °C erhitzt, wobei ein Innendruck im Reaktionsgefäß entstand. Die dunkel gefärbte Reaktionslösung wurde anschließend auf RT abgekühlt und solange vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure versetzt, bis ein pH-Wert von 5 erreicht wurde. Nach Zugabe von 100 ml Diethylether trennte man die wäßrige Phase ab, trocknete die organische Phase mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach fraktionierter Destillation des Rückstandes im Vakuum wurden 14.9 g (119 mmol, 57 %) des Aldehyds **150** (Sdp.: 130 °C, 35 mbar, Lit.<sup>[133]</sup>: 133-135 °C, 39 mbar) als farblose Flüssigkeit erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

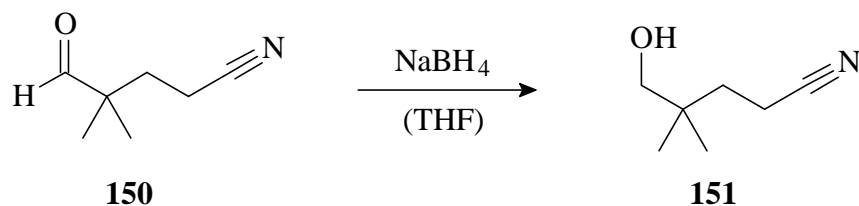
δ = 1.13 (s, 6H), 1.90 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (t, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 2H), 9.44 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 12.6, 21.7 (2C), 32.0, 45.2 (C<sub>q</sub>), 119.5 (C<sub>q</sub>), 204.0 (C<sub>q</sub>).

Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[134]</sup> überein.

## 11.2 Synthese von 5-Hydroxy-4,4-dimethyl-pentannitril (**151**)<sup>[99]</sup>



Eine Lösung von 14.0 g (112 mmol) des Aldehyds **150** in 40 ml abs. THF wurde bei -78 °C mit 6.34 g (168 mmol) Natriumborhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch anschließend in 3 h auf RT erwärmt. Nach 21 h gab man bei 0 °C 250 ml 1 M wässrige Salzsäure-Lösung hinzu und trennte die organische Phase ab. Die wässrige Phase extrahierte man zweimal mit je 50 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach Destillation im Vakuum (Sdp.: 95 °C, 1.0 mbar, Lit.<sup>[99b]</sup>: 88 °C, 0.6 mbar) erhielt man 10.1 g (79.4 mmol, 71 %) des Alkohols **151** als farblose Flüssigkeit.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.91 (s, 6H), 1.70 (t, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 2H), 2.35 (t, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H).

Das Protonensignal der Hydroxylgruppe ist nicht erkennbar.

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 12.3, 23.5 (2C), 34.3, 48.9 (C<sub>q</sub>), 70.6, 120.6 (C<sub>q</sub>).

Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[99b]</sup> überein.

## 11.3 Synthese von 5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-pentannitril (**152**)



Zu einer Lösung von 6.00 g (88.2 mmol) Imidazol, 708 mg (5.6 mmol) DMAP und 10.0 g (78.6 mmol) des Alkohols **151** in 70 ml abs. THF gab man in 30 min bei 0 °C 41 ml (0.12 mol) einer TBSCl-Lösung (50 %ig in Toluol) und rührte die entstandene Reaktionslösung 12 h bei RT. Nach Zugabe von 180 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100 ml Diethylether

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach Destillation im Vakuum (Sdp.: 75°C, 1.3 mbar) erhielt man 16.5 g (68.4 mmol, 87 %) des geschützten Alkohols **152** als farblose Flüssigkeit.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.00 (s, 6H), 0.80 (s, 6H), 1.10 (s, 9H), 1.64 (t, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 2H), 2.48 (t, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

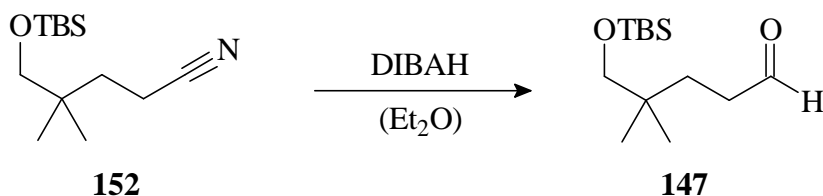
δ = -5.7 (2C), 12.4, 18.1 (C<sub>q</sub>), 23.5 (2C), 25.6 (3C), 34.6, 35.0 (C<sub>q</sub>), 70.9, 120.5 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.57 (Pentan/TBME 10:1).

**Elementaranalyse:**

C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> NOSi (241.447 g/mol):	Ber.: C 64.67	H 11.27	N 5.80.
	Gef.: C 64.51	H 11.41	N 5.96.

#### 11.4 Synthese von 5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-pentanal (**147**)



Zu einer Lösung von 12.6 g (52.1 mmol) des Nitrils **152** in 60 ml abs. Diethylether tropfte man bei -78 °C in 25 min 70 ml (70 mmol) einer DIBALH-Lösung (1 M in PE) und ließ die entstandene Reaktionslösung anschließend auf RT auftauen. Nach 12 h Rühren bei RT gab man 400 ml gesättigte wäßrige Kaliumnatriumtartrat-Lösung hinzu und ließ die entstandene Lösung 30 min rühren. Die organische Phase wurde anschließend abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 80 ml Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und erhielt nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 30:1) 10.7 g (44.0 mmol, 84 %) des Aldehyds **147** als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.00 (s, 6H), 0.79 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.56 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 2.36 (td, <sup>3</sup>J = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J = 1.4 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 9.74 (t, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

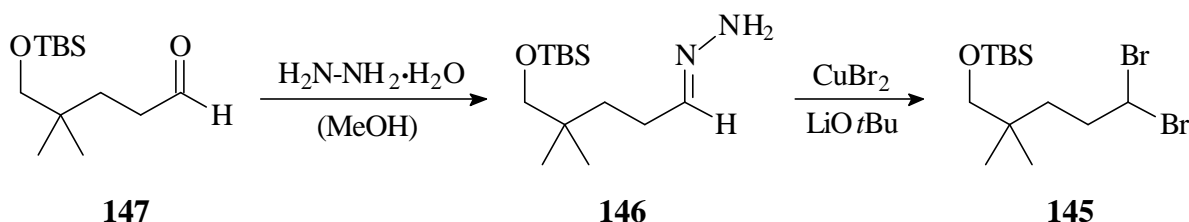
$\delta = -5.5$  (2C), 18.3 ( $\text{C}_q$ ), 24.0 (2C), 25.9 (3C), 30.6, 34.9 ( $\text{C}_q$ ), 39.5, 71.3, 203.2 ( $\text{C}_q$ ).

$R_f$ -Wert: 0.55 (Pentan/TBME 10:1).

Elementaranalyse:

$\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ (244.451 g/mol):	Ber.: C 63.87	H 11.55.
	Gef.: C 63.64	H 11.51.

### 11.5 Synthese von *tert*-Butyl-(5,5-dibrom-2,2-dimethyl-pentyloxy)-dimethylsilan (**145**)



Eine Suspension von 4.75 g (19.4 mmol) des Aldehyds **147** in 100 ml abs. Methanol mit 20 g gepulvertem Molekularsieb (4Å) wurde innerhalb von 30 min mit 19.4 g (388 mmol) Hydrazin-Hydrat versetzt. Die entstandene Mischung rührte man weitere 2 h und filtrierte anschließend das Molekularsieb ab. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer im Membranpumpenvakuum (20 mbar, 30 °C) und überschüssiges Hydrazin im ÖPV (0.3 mbar, RT) entfernt. Das Hydrazon **146** wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt umgesetzt.

Eine Lösung von 58 ml (58 mmol) abs. *tert*-Butanol in 80 ml abs. THF wurde bei 0 °C in 10 min mit 42 ml (58 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.38 M in Hexan) versetzt und die entstandene Lösung bei 0 °C 30 min gerührt. Nach Zugabe von 26.3 g (117 mmol) festem Kupfer(II)bromid bei 0 °C in 5 min ließ man die Reaktionsmischung weitere 30 min bei RT rühren. Anschließend wurde eine Lösung des Hydrazons **146** in 20 ml abs. THF in 5 min unter heftiger Gasentwicklung zugetropft und der Ansatz weitere 60 min gerührt. Nach Zugabe von 50 ml wässriger Ammoniak-Lösung (25 %ig) trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer im Vakuum und nach FC (Kieselgel, PE) erhielt man 3.45 g (8.89 mmol, 46 %) des Dibromids **145** als farblose Flüssigkeit.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 0.00 (s, 6H), 0.80 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.41-1.47 (m, 2H), 2.30-2.37 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 5.63 (t,  $^3J$  = 6.1 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

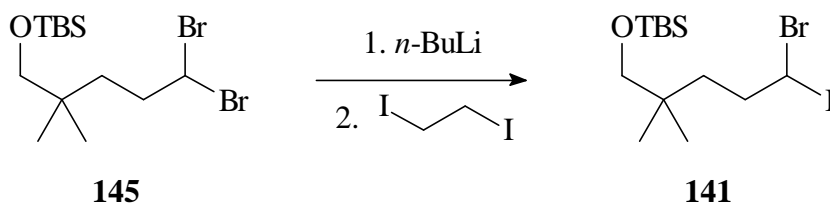
$\delta$  = -5.5 (2C), 18.3 ( $\text{C}_q$ ), 24.3 (2C), 25.9 (3C), 34.9 ( $\text{C}_q$ ), 37.1, 40.8, 47.2, 71.4.

**$R_f$ -Wert:** 0.41 (PE).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{OSi}$ (388.260 g/mol):	Ber.: C 40.22	H 7.27.
	Gef.: C 40.41	H 7.41.

### 11.6 Synthese von (5-Brom-5-iod-2,2-dimethyl-pentyloxy)-*tert*-butyl-dimethylsilan (**141**)



Zu 2.20 ml (3.21 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.46 M in Hexan) in 10 ml Trapp-Mischung wurde bei -110 °C eine auf -110 °C vorgekühlte Lösung von 1.12 g (2.87 mmol) des Dibromids **145** in 10 ml Trapp-Mischung gegeben und die entstandene Lösung 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gab man eine auf -110 °C vorgekühlte Lösung von 1.35 g (4.80 mmol) 1,2-Diodethan in 10 ml Trapp-Mischung hinzu und rührte die entstandene Reaktionslösung 1 h bei -100 °C. Nach Auftauen auf RT in 1 h gab man 20 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzu und trennte die organische Phase ab. Die wässrige Phase extrahierte man zweimal mit je 50 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum. Nach FC (Kieselgel, PE) wurden 552 mg (1.27 mmol, 44 %) der Bromiodverbindung **141** in Form einer farblosen Flüssigkeit erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.39 (t,  $^3J$  = 7.9 Hz, 2H), 2.27-2.36 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 5.47 (t,  $^3J$  = 6.3 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = -5.5 (2C), 13.8, 18.3 ( $\text{C}_q$ ), 24.3 (2C), 25.9 (3C), 34.7 ( $\text{C}_q$ ), 38.8, 42.4, 71.4.



**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.32 (PE).

**Elementaranalyse:**

C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>BrIOSi (435.257 g/mol):

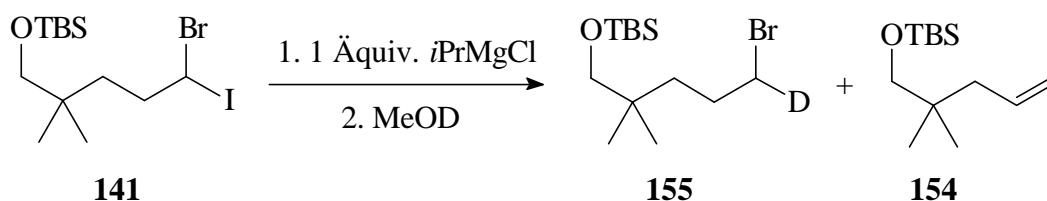
Ber.: C 35.87

H 6.48.

Gef.: C 35.71

H 6.20.

**11.7 Reaktion von (5-Brom-5-iod-2,2-dimethyl-pentyloxy)-tert-butyl-dimethylsilan (**141**) mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid**



Zu einer Lösung von 126 mg (0.29 mmol) der 1-Brom-1-iodverbindung **141** in 1.5 ml abs. THF gab man bei -78 °C in 5 min 0.15 ml (0.30 mmol) einer *iso*-Propylmagnesiumchlorid-Lösung (2.00 M in Et<sub>2</sub>O) und rührte die entstandene Reaktionslösung 1 h bei -78 °C. Nach Auftauen auf -20 °C in 4.0 h ließ man die Reaktionslösung 20 h bei dieser Temperatur rühren. Anschließend wurden 0.15 ml (3.50 mmol) D<sub>1</sub>-Methanol, dann 5 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung und 1 ml Wasser hinzugegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wäßrige Phase dreimal mit je 5 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht, wobei ein Verhältnis der beiden einzigen Produkte **155** und **154** von 18 : 82 ermittelt wurde. Nach FC (Kieselgel, Pentan) erhielt man 11 mg (35 µmol, 15 %) der Monobromverbindung **155** und 42 mg (0.18 mmol, 79 %) des Olefins **154** jeweils als farblose Öle.

(5-Bromo-5-deuterio-2,2-dimethyl-pentyloxy)-tert-butyl-dimethylsilan (**155**):

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.00 (s, 6H), 0.81 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.23-1.33 (m, 2H), 1.72-1.87 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.36 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = -5.5 (2C), 18.3 (C<sub>q</sub>), 24.2 (2C), 25.9 (3C), 28.0 (t, J<sub>C,D</sub> = 19.8 Hz), 35.1 (C<sub>q</sub>), 37.0, 37.5, 72.6.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.38 (Pentan).

**Elementaranalyse:**<sup>a</sup>

$C_{13}H_{28}DBrOSi$ (310.362 g/mol):	Ber.: C 50.31	H+D 9.42.
	Gef.: C 50.18	H+D 9.60.

*tert*-Butyl-(2,2-dimethyl-4-pentenyl-1-oxy)-dimethylsilan (**154**):

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  = 0.00 (s, 6H), 0.80 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.97 (dt,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 4.96 (dq,  $^3J$  = 16.7 Hz,  $^2J$  =  $^4J$  = 1.2 Hz, 1H), 4.98 (dq,  $^3J$  = 9.9 Hz,  $^2J$  =  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H), 5.78 (ddt,  $^3J$  = 16.5 Hz,  $^3J$  = 9.6 Hz,  $^3J$  = 7.4 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  = -5.5 (2C), 18.3 (C<sub>q</sub>), 24.2 (2C), 25.9 (3C), 35.6 (C<sub>q</sub>), 43.2, 71.3, 116.6, 135.7.

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.58 (Pentan).

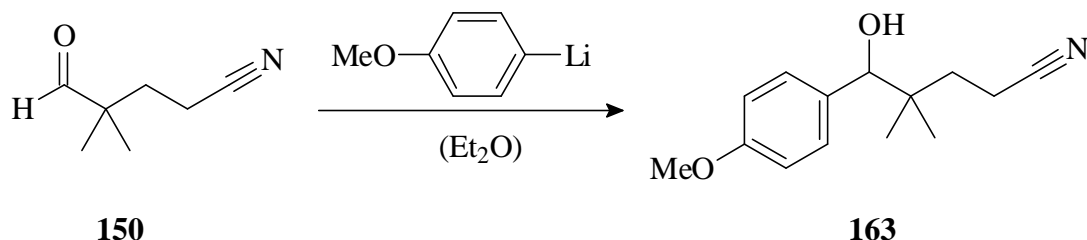
**Elementaranalyse:**

$C_{13}H_{28}OSi$ (228.446 g/mol):	Ber.: C 68.35	H 12.35.
	Gef.: C 68.20	H 12.46.

<sup>a</sup> Entsprechend der verwendeten Analysenmethodik ist der (H + D)-Anteil wie folgt zu berechnen:

$$m_{H+D}[\%] = 100 \cdot \frac{(n_H + n_D) \cdot 1.008}{M}$$

mit  $m_x$  = mittels CHN-Analyse bestimmter prozentualer Massenanteil des Elements X,  
 $n_x$  = Anzahl der Kerne des Elementes X im Molekül,  
M = Molmasse des Moleküls unter Beachtung der Isotopenverteilung.

**12 Zweite Modellverbindung:****1-(5-Brom-5-iod-2,2-dimethylpentyl)-4-methoxybenzol****12.1 Synthese von 5-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-4,4-dimethylpentannitril (163)**

Zu 87 ml (0.14 mol) einer *tert*-BuLi-Lösung (1.70 M in Pentan) in 200 ml abs. Diethylether wurde bei -90 °C in 60 min eine Lösung von 13.9 g (73.7 mmol) 4-Bromanisol in 100 ml abs. Diethylether gegeben und die entstandene Reaktionslösung 30 min bei -90 °C gerührt. Bei dieser Temperatur gab man anschließend in 60 min eine Lösung von 9.21 g (73.6 mmol) des Aldehyds **150** in 100 ml abs. Diethylether hinzu und ließ die entstandene Reaktionslösung weitere 6 h bei -78 °C rühren. Nach Auftauen auf RT in 4 h gab man 400 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzu und trennte die organische Phase ab. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer und erhielt nach FC (Kieselgel, Pentan/TBME 1:1) 7.72 g (33.1 mmol, 45 %) des Alkohols **163** als farblosen Feststoff (Smp.: 70 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.84 (s, 6H), 1.62 (dt, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H), 1.80 (dt, <sup>2</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, 1H), 2.32 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 2.46 (br, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.33 (s, 1H), 6.83 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 12.4, 22.0, 23.1, 34.3, 37.8 (C<sub>q</sub>), 55.1, 80.2, 113.1 (2C), 120.7 (C<sub>q</sub>), 128.6 (2C), 133.4 (C<sub>q</sub>), 158.9 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.56 (Pentan/TBME 1:4).

**Elementaranalyse:**

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (233.311 g/mol):

Ber.: C 72.07

H 8.21

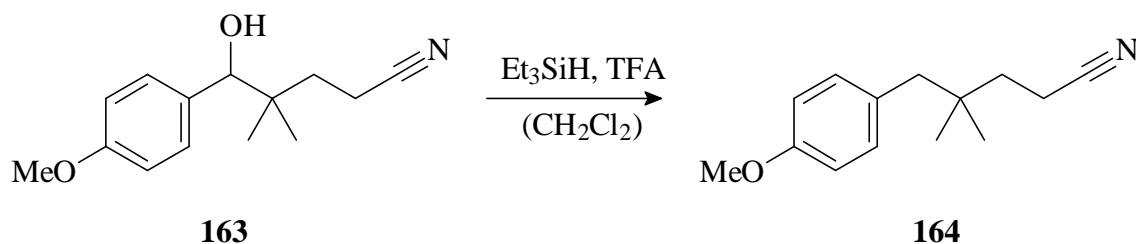
N 6.00.

Gef.: C 71.94

H 8.35

N 6.14.

## 12.2 Synthese von 5-(4-Methoxyphenyl)-4,4-dimethylpentannitril (**164**)



Zu einer Lösung von 5.09 g (21.8 mmol) des Alkohols **163** in 80 ml abs. Dichlormethan wurden in 15 min 5.0 ml (31 mmol) Triethylsilan und 6.5 ml (84 mmol) Trifluoressigsäure gegeben. Nach 12 h Rühren gab man 2.5 g festes Kaliumcarbonat hinzu und filtrierte die Reaktionsmischung über 10 g basisches Aluminiumoxid. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfers wurden nach FC (Kieselgel, PE/EtOAc 5:1) 3.38 g (15.6 mmol, 71 %) des Nitrils **164** als farbloses Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 0.88 (s, 6H), 1.62 (t, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, 2H), 2.29 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.82 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H).

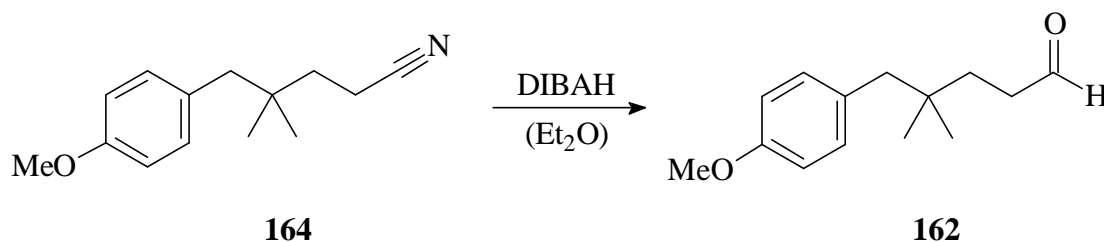
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 12.5, 25.9 (2C), 34.0 (C<sub>q</sub>), 37.1, 47.4, 55.2, 113.4 (2C), 120.5 (C<sub>q</sub>), 129.9 (C<sub>q</sub>), 131.3 (2C), 158.2 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.40 (Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4).

**Elementaranalyse:**

C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO (217.312 g/mol):	Ber.: C 77.38	H 8.81	N 6.45.
	Gef.: C 77.25	H 8.88	N 6.39.

12.3 Synthese von 5-(4-Methoxyphenyl)-4,4-dimethylpentanal (**162**)

Zu einer Lösung von 2.61 g (12.1 mmol) des Nitrils **164** in 20 ml abs. Diethylether tropfte man bei -78 °C in 15 min 16 ml (16 mmol) einer DIBALH-Lösung (1 M in PE) und ließ die entstandene Reaktionslösung anschließend in 4 h auf RT auftauen. Nach 14 h Rühren bei RT gab man 100 ml gesättigte wäßrige Kaliumnatriumtartrat-Lösung hinzu und ließ die entstandene Lösung weitere 30 min rühren. Die organische Phase wurde anschließend abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und erhielt nach FC (Kieselgel, Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1) 2.26 g (10.2 mmol, 85 %) des Aldehyds **162** als farblosen Feststoff (Smp.: 26 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.85 (s, 6H), 1.54 (t, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 2H), 2.41-2.46 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.81 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, 2H), 9.76 (s, 1H).

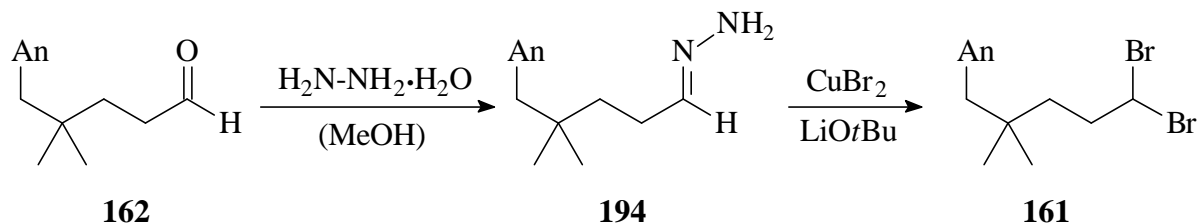
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 26.3 (2C), 33.4, 33.7 (C<sub>q</sub>), 39.4, 47.4, 55.1, 113.2 (2C), 130.6 (C<sub>q</sub>), 131.3 (2C), 158.0 (C<sub>q</sub>), 202.7 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.47 (Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4).

**Elementaranalyse:**

C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> (220.312 g/mol):	Ber.: C 76.33	H 9.15.
	Gef.: C 76.31	H 9.01.

12.4 Synthese von 1-(5,5-Dibrom-2,2-dimethylpentyl)-4-methoxybenzol (**161**)

Eine Suspension von 1.08 g (4.90 mmol) des Aldehyds **162** in 15 ml abs. Methanol mit 5 g gepulvertem Molekularsieb (4Å) wurde innerhalb von 30 min mit 2.72 g (54.4 mmol) Hydrazin-Hydrat versetzt. Die entstandene Mischung rührte man weitere 2 h und filtrierte anschließend das Molekularsieb ab. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer im Membranpumpenvakuum (20 mbar, 30 °C) und überschüssiges Hydrazin im ÖPV (0.3 mbar, RT) entfernt. Das erhaltene Hydrazon **194** wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt umgesetzt.

Eine Lösung von 1.50 ml (15.7 mmol) abs. *tert*-Butanol in 25 ml abs. THF wurde bei 0 °C in 10 min mit 10 ml (16 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.53 M in Hexan) versetzt und die entstandene Lösung bei 0 °C 30 min gerührt. Nach Zugabe von 6.63 g (29.5 mmol) festem Kupfer(II)bromid bei 0 °C in 5 min ließ man die Reaktionsmischung weitere 30 min bei RT rühren. Anschließend wurde eine Lösung des Hydrazons **194** in 20 ml abs. THF in 5 min zugetropft und der Ansatz weitere 60 min gerührt. Nach Zugabe von 15 ml wässriger Ammoniak-Lösung (25 %ig) trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wässrige Phase zweimal mit je 20 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 20 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer im Vakuum und nach FC (Kieselgel, Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1) erhielt man 1.03 g (2.83 mmol, 58 %) des Dibromids **161** als farblose Flüssigkeit.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 0.89 (s, 6H), 1.41-1.48 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.65 (t, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (d, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H).

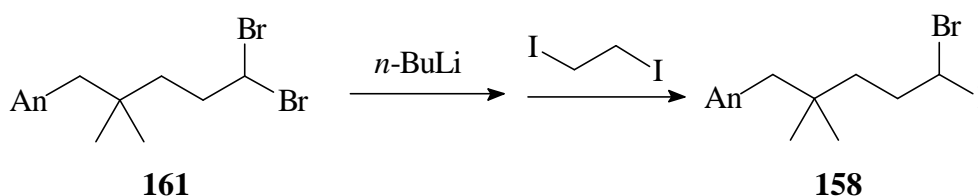
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 26.6 (2C), 33.8 (C<sub>q</sub>), 40.0, 40.8, 46.6, 47.6, 55.2, 113.3 (2C), 130.7 (C<sub>q</sub>), 131.5 (2C), 158.1 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.80 (Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4).

**Elementaranalyse:**

$C_{14}H_{20}Br_2O$ (364.113 g/mol):	Ber.: C 46.18	H 5.54.
	Gef.: C 46.21	H 5.44.

**12.5 Synthese von 1-(5-Brom-5-iod-2,2-dimethylpentyl)-4-methoxybenzol (158)**

Zu 0.85 ml (1.17 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.38 M in Hexan) in 4 ml Trapp-Mischung wurde bei -110 °C eine auf -110 °C vorgekühlte Lösung von 406 mg (1.10 mmol) des Dibromids **161** in 4 ml Trapp-Mischung gegeben und die entstandene Lösung 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gab man eine auf -110 °C vorgekühlte Lösung von 626 mg (2.22 mmol) 1,2-Diiodethan in 4 ml Trapp-Mischung hinzu und rührte die entstandene Reaktionslösung 1 h bei -100 °C. Nach Auftauen auf RT in 1 h gab man 10 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzu und trennte die organische Phase ab. Die wässrige Phase extrahierte man zweimal mit je 10 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum. Nach FC (Kieselgel, Pentan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1) wurden 320 mg (0.778 mmol, 70 %) der Bromiodverbindung **158** als farblose Flüssigkeit erhalten.

 **$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 0.90 (s, 6H), 1.29-1.32 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 5.65 (t,  $^3J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.81 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d,  $^3J$  = 8.7 Hz, 2H).

 **$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

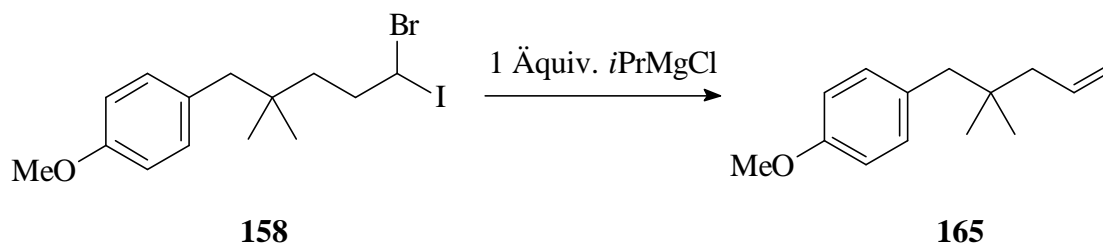
$\delta$  = 13.2, 26.5 (2C), 33.9 ( $\text{C}_q$ ), 41.8, 42.0, 47.5, 55.2, 113.2 (2C), 130.7 ( $\text{C}_q$ ), 131.5 (2C), 158.0 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.72 (Pentan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:4).

**Elementaranalyse:**

$C_{14}H_{20}BrIO$ (411.121 g/mol):	Ber.: C 40.90	H 4.90.
	Gef.: C 40.71	H 4.63.

### 12.6 Reaktion von 1-(5-Brom-5-iod-2,2-dimethylpentyl)-4-methoxybenzol (**158**) mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid



Zu einer Lösung von 119 mg (0.29 mmol) der 1-Brom-1-iodverbindung **158** in 1.5 ml abs. THF gab man bei  $-78^\circ\text{C}$  in 5 min 0.15 ml (0.30 mmol) einer *iso*-Propylmagnesiumchlorid-Lösung (2.00 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) und rührte die entstandene Reaktionslösung 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$ . Nach Auftauen auf  $-20^\circ\text{C}$  in 4.0 h ließ man die Reaktionslösung 20 h bei dieser Temperatur rühren. Anschließend wurden 5 ml gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung und 1 ml Wasser hinzugegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch untersucht, wobei als einziges Produkt das Olefin **165** gefunden wurde. Nach FC (Kieselgel, Pentan) erhielt man 52 mg (0.25 mol, 87 %) des 1-(2,2-dimethylpent-4-pentenyl)-4-methoxybenzols (**165**) als farbloses Öl.

**$^1\text{H}$ -NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 0.84 (s, 6H), 1.97 (d,  $^3J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.02 (dq,  $^3J$  = 16.9 Hz,  $^2J$  =  $^4J$  = 2.3 Hz, 1H), 5.06 (dq,  $^3J$  = 10.2 Hz,  $^2J$  =  $^4J$  = 2.3 Hz, 1H), 5.89 (ddt,  $^3J$  = 17.2 Hz,  $^3J$  = 10.1 Hz,  $^3J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d,  $^3J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 26.6 (2C), 34.5 ( $\text{C}_q$ ), 46.6, 47.5, 55.3, 113.1 (2C), 117.0, 131.4 ( $\text{C}_q$ ), 131.5 (2C), 135.8, 157.9 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.82 (Pentan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:4).

**Elementaranalyse:**

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$  (204.313 g/mol):

Ber.: C 82.30

H 9.87.

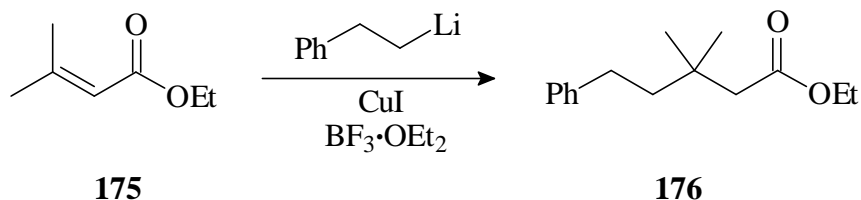
Gef.: C 82.19

H 9.61.



### 13 Dritte Modellverbindung: 1-(5-Bromo-5-iodo-3,3-dimethylpentyl)-benzol

#### 13.1 Synthese von Ethyl-3,3-dimethyl-5-phenyl-pentanoat (**176**)



Zu 37 ml (63 mmol) einer *tert*-BuLi-Lösung (1.7 M in Pentan) gab man bei -78 °C in 20 min eine Lösung von 4.30 ml (29.7 mmol) 2-Phenylethyljodid<sup>[135]</sup> in 60 ml abs. Diethylether und ließ die Reaktionslösung 1 h bei -78 °C rühren. Anschließend gab man diese auf -78 °C gekühlte Lösung zu einer auf -40 °C gekühlten Suspension von 5.65 g (29.7 mmol) Kupfer(I)iodid in 60 ml abs. Diethylether und ließ die entstandene Suspension 5 min bei -40 °C rühren. Nach Abkühlen auf -70 °C erfolgte bei dieser Temperatur in 5 min die Zugabe von 3.80 ml (30.0 mmol) Bortrifluorid-Etherat und nach 10 min bei -70 °C in 15 min die Zugabe einer Lösung von 1.92 g (15.0 mmol) 3,3-Dimethylacrylsäureethylester (**175**) in 5 ml abs. Diethylether. Die entstandene Suspension wurde in 3 h auf RT aufgetaut und anschließend wurden 200 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzugegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und nicht umgesetzter Acrylsäureester **175** durch Kugelrohrdestillation (Sdp.: 155 °C, 1013 mbar) abdestilliert. Nach FC des Rückstandes (Kieselgel, Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1) erhielt man 1.41 g (6.00 mmol, 40 %) des Esters **176** als farbloses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 1.07 (s, 6H), 1.24 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H), 1.59-1.65 (m, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.57-2.63 (m, 2H), 4.12 (q, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H), 7.14-7.29 (m, 5H).

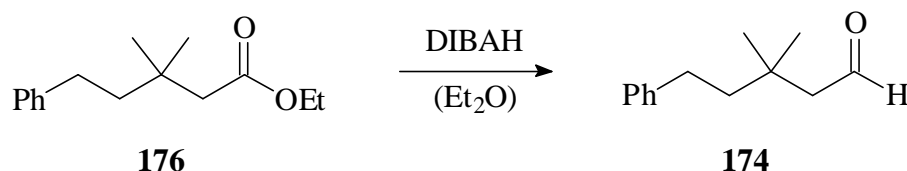
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 14.4, 27.2 (2C), 30.8, 33.5 (C<sub>q</sub>), 44.5, 45.9, 60.0, 125.7, 128.4 (4C), 142.9 (C<sub>q</sub>), 172.2 (C<sub>q</sub>).

**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.67 (Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:4).

**Elementaranalyse:**

$C_{15}H_{22}O_2$ (234.339 g/mol):	Ber.: C 76.88	H 9.46.
	Gef.: C 76.91	H 9.52.

**13.2 Synthese von 3,3-Dimethyl-5-phenyl-pentanal (174)**

Zu einer Lösung von 1.55 g (6.61 mmol) des Esters **176** in 50 ml abs. PE tropfte man bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 20 min 7.00 ml (7.00 mmol) einer DIBALH-Lösung (1 M in PE) und ließ die entstandene Reaktionslösung anschließend 3 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  rühren. Dann wurden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zunächst 6 ml Methanol und anschließend 100 ml gesättigte wäßrige Kaliumnatriumtartrat-Lösung hinzugegeben. Nach Auftauen auf RT rührte man die entstandene Lösung weitere 30 min und trennte anschließend die organische Phase ab. Die wäßrige Phase extrahierte man zweimal mit je 50 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Nach FC (Kieselgel, Pentan/ $CH_2Cl_2$  1:2) erhielt man 1.08 g (5.68 mmol, 86 %) des Aldehyds **174** als farblose Flüssigkeit.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  = 1.27 (s, 6H), 1.61-1.67 (m, 2H), 2.33 (d,  $^3J$  = 3.1 Hz, 2H), 2.56-2.62 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 5H), 9.86 (t,  $^3J$  = 3.0 Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):

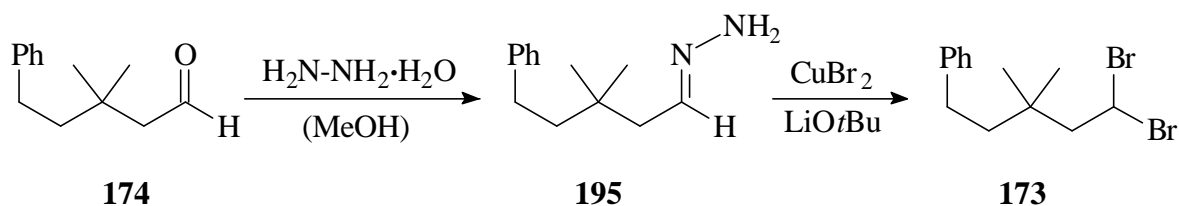
$\delta$  = 27.5 (2C), 30.6, 33.7 ( $C_q$ ), 44.4, 54.7, 125.6, 128.4 (4C), 142.5 ( $C_q$ ), 203.2 ( $C_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.53 (Pentan/ $CH_2Cl_2$  1:4).

**Elementaranalyse:**

$C_{13}H_{18}O$ (190.286 g/mol):	Ber.: C 82.06	H 9.54.
	Gef.: C 82.32	H 9.24.

### 13.3 Synthese von 1-(5,5-Dibrom-3,3-dimethylpentyl)-benzol (**173**)



Eine Suspension von 617 mg (4.90 mmol) des Aldehyds **174** in 10 ml abs. Methanol mit 3 g gepulvertem Molekularsieb (4Å) wurde innerhalb von 30 min mit 1.80 g (36.0 mmol) Hydrazin-Hydrat versetzt. Die entstandene Mischung rührte man weitere 2 h und filtrierte anschließend das Molekularsieb ab. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer im Membranpumpenvakuum (20 mbar, 30 °C) und überschüssiges Hydrazin im ÖPV (0.3 mbar, RT) entfernt. Das erhaltene Hydrazon **195** wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt umgesetzt.

Eine Lösung von 1.0 ml (11 mmol) abs. *tert*-Butanol in 20 ml abs. THF wurde bei 0 °C in 10 min mit 7.3 ml (11 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.38 M in Hexan) versetzt und die entstandene Lösung bei 0 °C 30 min gerührt. Nach Zugabe von 4.39 g (19.5 mmol) festem Kupfer(II)bromid bei 0 °C in 5 min ließ man die Reaktionsmischung weitere 30 min bei RT rühren. Anschließend wurde eine Lösung des Hydrazons **195** in 20 ml abs. THF in 5 min zugetropft und der Ansatz weitere 60 min gerührt. Nach Zugabe von 15 ml wässriger Ammoniak-Lösung (25 %ig) trennte man die organische Phase ab und extrahierte die wässrige Phase zweimal mit je 20 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 20 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel entfernte man am Rotationsverdampfer im Vakuum und nach FC (Kieselgel, Pentan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2:1) erhielt man 486 mg (1.46 mmol, 45 %) des Dibromids **173** als farblose Flüssigkeit.

**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 1.06 (s, 6H), 1.51-1.63 (m, 2H), 2.48-2.61 (m, 2H), 2.70 (d,  $^3J$  = 6.0 Hz, 2H), 5.81 (t,  $^3J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H).

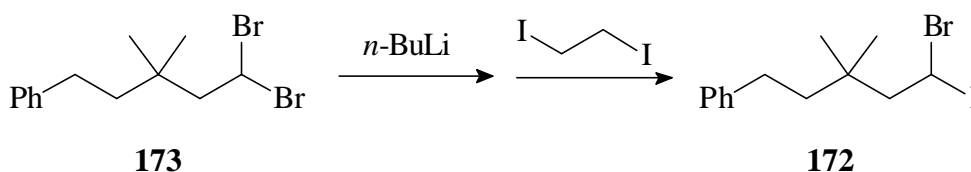
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 27.2 (2C), 30.5, 35.4 ( $\text{C}_q$ ), 40.7, 44.2, 56.9, 125.6, 128.3 (4C), 142.5 ( $\text{C}_q$ ).

**$R_f$ -Wert**: 0.84 (Pentan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:4).

**HRMS (EI):** $C_{13}H_{18}Br_2$ : Ber.: 331.9775.

Gef.: 331.9765.

**13.4 Synthese von 1-(5-Brom-5-iod-3,3-dimethylpentyl)-benzol (172)**

Zu 0.83 ml (1.15 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.38 M in Hexan) in 4 ml Trapp-Mischung wurde bei -110 °C eine auf -110 °C vorgekühlte Lösung von 346 mg (1.04 mmol) des Dibromids **173** in 4 ml Trapp-Mischung gegeben und die entstandene Lösung 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gab man eine auf -110 °C vorgekühlte Lösung von 584 mg (2.07 mmol) 1,2-Diiodethan in 4 ml Trapp-Mischung hinzu und rührte die entstandene Reaktionslösung 1 h bei -100 °C. Nach Auftauen auf RT in 1 h gab man 10 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung hinzu und trennte die organische Phase ab. Die wäßrige Phase extrahierte man zweimal mit je 10 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum. Nach FC (Kieselgel, PE) wurden 255 mg (0.669 mmol, 65 %) der Bromiod-Verbindung **172** als farblose Flüssigkeit erhalten.

 **$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 1.06 (s, 6H), 1.50-1.67 (m, 2H), 2.48-2.60 (m, 2H), 2.82 (dd,  $^2J$  = 15.7 Hz,  $^3J$  = 7.7 Hz, 1H), 2.92 (dd,  $^2J$  = 15.8 Hz,  $^3J$  = 4.7 Hz, 1H), 5.67 (dd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^3J$  = 4.7 Hz, 1H), 7.15-7.30 (5H).

 **$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 4.0, 26.3 (2C), 30.6, 34.5 ( $C_q$ ), 43.9, 59.1, 125.7, 128.3 (4C), 142.5 ( $C_q$ ).

**$R_f$ -Wert:** 0.29 (PE).

**Elementaranalyse:** $C_{13}H_{18}BrI$  (381.096 g/mol):

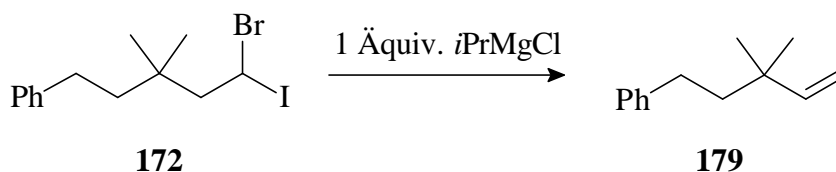
Ber.: C 40.97

H 4.76.

Gef.: C 40.79

H 4.47.

### 13.5 Reaktion von 1-(5-Brom-5-iod-3,3-dimethylpentyl)-benzol (**172**) mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid



Zu einer Lösung von 111 mg (0.29 mmol) der 1-Brom-1-iodverbindung **172** in 1.5 ml abs. THF gab man bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 5 min 0.15 ml (0.30 mmol) einer *iso*-Propylmagnesiumchlorid-Lösung (2.00 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ) und rührte die entstandene Reaktionslösung 1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Nach Auftauen auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 4.0 h ließ man die Reaktionslösung 20 h bei dieser Temperatur rühren. Anschließend wurden 5 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung und 1 ml Wasser hinzugegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase extrahierte man die wäßrige Phase dreimal mit je 5 ml Diethylether und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch untersucht, wobei als einziges Produkt das Olefin **179** gefunden wurde. Nach FC (Kieselgel, Pentan) erhielt man 46 mg (0.27 mol, 92 %) des 3,3-Dimethyl-5-phenyl-1-pentens (**179**) als farbloses Öl.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 0.98$  (s, 6H), 1.40-1.54 (m, 2H), 2.41-2.51 (m, 2H), 4.89 (dd,  $^3J = 17.7\text{ Hz}$ ,  $^2J = 1.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.92 (dd,  $^3J = 10.6\text{ Hz}$ ,  $^2J = 1.3\text{ Hz}$ , 1H), 5.76 (dd,  $^3J = 17.9\text{ Hz}$ ,  $^3J = 10.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.05-7.21 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 26.8$  (2C), 31.2, 36.8 ( $\text{C}_q$ ), 44.9, 110.8, 125.6, 128.3 (4C), 143.3 ( $\text{C}_q$ ), 148.1.

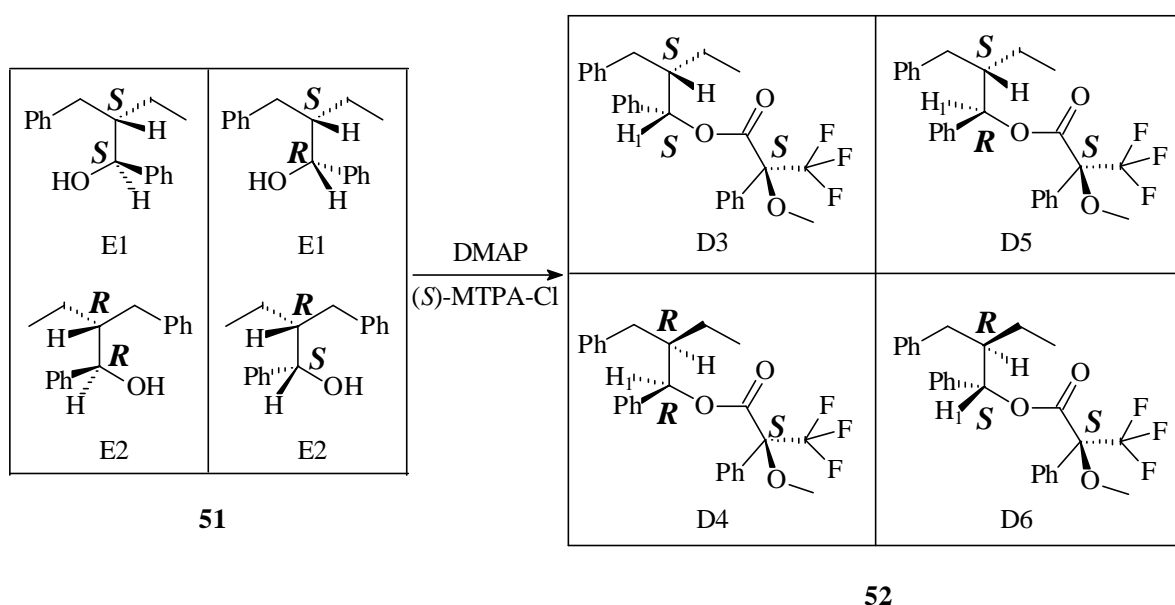
**R<sub>f</sub>-Wert:** 0.82 (Pentan/TBME 4:1).

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[136]</sup> überein.

C Anhang

## 1. Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse der beiden Diastereomere des 2-Benzyl-1-phenyl-1-butanols (**51**)

Zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse der beiden Diastereomere D1 und D2 des Alkohols **51** (Kap. 3.2.2), den man nach Umsetzung der enantiomeren-angereicherten Grignard-Verbindung **17** mit Benzaldehyd als Diastereomergemisch D1, D2 mit 60 : 40 laut  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse erhielt, wurde wie folgt vorgegangen: Nach quantitativer Umsetzung des Alkohols **51** mit (*S*)-Mosher säurechlorid (98 % *ee*) wurde der Mosher-Ester **52** als Gemisch der nachfolgend gezeigten vier Diastereomere D3, D4, D5 und D6 erhalten.



Das Diastereomerenverhältnis D3 : D4 : D5 : D6 ließ sich  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch anhand der Signalfächen für das Proton  $\text{H}_1$  bestimmen, z. B. wurde folgendes Verhältnis ermittelt (vgl. Experimenteller Teil, Kap. 5.3):

	1. Diastereomer	2. Diastereomer	3. Diastereomer	4. Diastereomer
$\delta(\text{H}_1)$ [ppm]	6.15	6.20	6.23	6.26
Integralverhältnis der $\text{H}_1$ -Signale:	4	33	60	3

Für die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse bei den beiden Alkohol-Diastereomeren D1 und D2 muß nun ermittelt werden, welche beiden Mosher-Ester-Diastereomere aus einem Alkohol-Enantiomerenpaar E1/E2 hervorgegangen sind.

Für diese Zuordnung wurde der Alkohol **51** in racemischer Form hergestellt (ebenfalls mit  $D1 : D2 = 60 : 40$ ): Die beiden gesuchten Mosher-Ester-Diastereomerenpaare  $D3/D4$  und  $D5/D6$  müssen nun folgende zwei Bedingungen erfüllen:

1.  $D3$  und  $D4$  (bzw.  $D5$  und  $D6$ ) müssen dieselbe Integralhöhe für das Signal von  $H_1$  besitzen, da racemischer Fall.
2. Das Verhältnis von  $(D3 + D4) : (D5 + D6)$  muß  $60 : 40$  oder  $40 : 60$  sein, da das Diastereomerenverhältnis des Alkohols **51**  $D1 : D2 = 60 : 40$  war.

Für das konkrete Beispiel konnten im racemischen Fall folgende Verhältnisse der vier Mosher-Ester-Diastereomere ermittelt werden (vgl. Experimenteller Teil, Kap. 5.3):

	1. Diastereomer	2. Diastereomer	3. Diastereomer	4. Diastereomer
$\delta(H_1)$ [ppm]	6.15	6.20	6.23	6.26
Integralverhältnis der $H_1$ -Signale	30	19	31	20

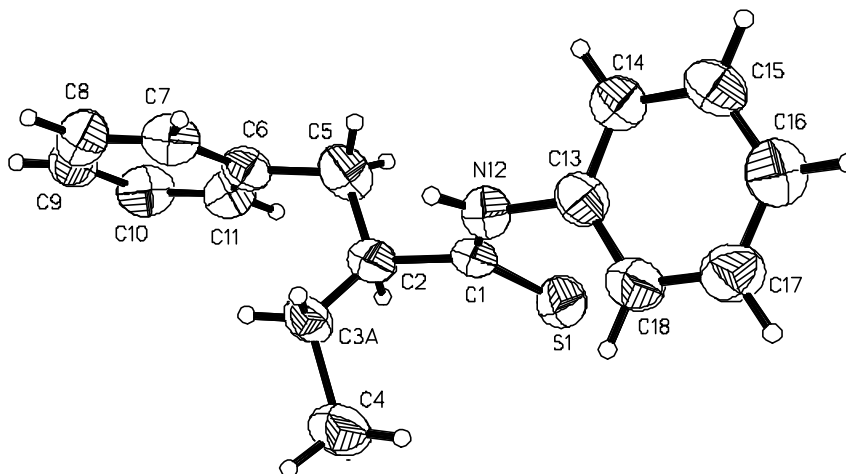
Nach den obigen Bedingungen zeigt sich, daß das 1. und 3. Diastereomer des Mosher-Esters **52** aus dem Alkohol-Diastereomer  $D1$  hervorgegangen sind. Das 2. und 4. Diastereomer ist aus dem Minderdiastereomer  $D2$  von **51** gebildet worden.

Anhand dieser Zuordnung können nun die Enantiomerenüberschüsse der beiden Alkohol-Diastereomere  $D1$  und  $D2$  bestimmt. Für das obige Beispiel ergibt sich also folgendes: Das Hauptdiastereomer  $D1$  von **51** besitzt ein Enantiomerenverhältnis von  $60 : 4$  und das Minderdiastereomer  $D2$  von **51** eines von  $33 : 3$ .



## 2. Daten zur Kristallstrukturanalyse von 2-Benzyl-N-phenyl-thiobutanamid (31)

Überschußenantiomer:



### Kristalldaten:

Habitus, Farbe  
Abmessung  
Kristallsystem  
Raumgruppe  
Gitterkonstanten

Prismen, farblos  
0.40 x 0.30 x 0.20 mm  
Monoklin  
P2<sub>1</sub> Z = 4  
a = 9.560(5) Å a = 90°  
b = 18.546(7) Å b = 119.00(3)°  
c = 9.671(3) Å c = 90°  
1499.7(10) Å<sup>3</sup> g = 90°

Zellvolumen  
Zellbestimmung  
Summenformel  
Molekulargewicht  
Röntgendichte (berechnet)  
Absorptionskoeffizient  
F(000)

25 Reflexe, Theta 25.0 to 40.0°  
C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NS  
269.39 g mol<sup>-1</sup>  
1.193 Mg m<sup>-3</sup>  
1.783 mm<sup>-1</sup>  
576

### Datensammlung:

Diffraktometertyp  
Wellenlänge  
Temperatur  
Gemessener Theta\_Bereich  
Indexbereich  
Scanmodus  
Scanwinkel  
Scanzeit  
Kontrollreflexe, Int.-Abfall  
Meßsoftware  
Zellverfeinerung  
Datenreduktion

Enraf Nonius CAD4  
1.54178 Å  
213(2) K  
4.77 to 65.00°  
-11 ≤ h ≤ 11, -21 ≤ k ≤ 21, -10 ≤ l ≤ 11  
Omega-scans  
(1.63 + 0.28 tgTheta) °  
max. 30 sek.  
2 refl. alle 120 min., 0%  
CAD4 EXPRESS  
CAD4 EXPRESS  
XCAD4 (Harms, 1997)

### Auswertung:

Anzahl gemessener Reflexe  
davon symmetrieunabhängige

5487  
5010 [R(int) = 0.0444]

davon beobachtete	4200[I>2sigma(I)]
verwendete	5010
Max. and min. Transmission	0.7169 und 0.5358
Flack Parameter (Absolutstruktur)	0.05(3)
Größter Diff. E-Max. und -Min.	0.206 and -0.257 e.Å <sup>-3</sup>
Lösungsweg	direkt/ difmap
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix-Verfeinerung an F <sup>2</sup>
Behandlung der H-Atome	berechnete Positionen, fixed isotr. U's, NH isotr. ref.
Benutzte Programme	SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) SHELXTL, PLATON
Daten / Restraints / Parameter	5010 / 1 / 354
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.019
R-Wert (sämtliche Daten)	wR <sub>2</sub> = 0.1514
Konventioneller Wert [I>2sigma(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0582

*Bindungslängen [Å]:*

S(1)-C(1)	1.646(5)	C(4)-H(4C)	0.9700	C(10)-H(10B)	0.9400
C(1)-N(12)	1.334(7)	C(4)-H(4D)	0.9700	C(11)-H(11B)	0.9400
C(1)-C(2)	1.521(5)	C(4)-H(4E)	0.9700	N(12)-C(13)	1.442(6)
C(2)-C(3A)	1.3811	C(4)-H(4F)	0.9700	N(12)-H(12B)	0.90(9)
C(2)-C(5)	1.467(5)	C(5)-C(6)	1.520(5)	C(13)-C(14)	1.361(7)
C(2)-C(3)	1.4768	C(5)-H(5A)	0.9800	C(13)-C(18)	1.384(7)
C(2)-H(2A)	0.9900	C(5)-H(5B)	0.9800	C(14)-C(15)	1.379(6)
C(2)-H(2B)	0.9900	C(6)-C(11)	1.372(6)	C(14)-H(14B)	0.9400
C(3)-C(4)	1.439(5)	C(6)-C(7)	1.391(6)	C(15)-C(16)	1.388(7)
C(3)-H(3A)	0.9800	C(7)-C(8)	1.374(7)	C(15)-H(15B)	0.9400
C(3)-H(3B)	0.9800	C(7)-H(7A)	0.9400	C(16)-C(17)	1.385(8)
C(3A)-C(4)	1.612(5)	C(8)-C(9)	1.374(7)	C(16)-H(16B)	0.9400
C(3A)-H(3AA)	0.9800	C(8)-H(8A)	0.9400	C(17)-C(18)	1.377(7)
C(3A)-H(3AB)	0.9800	C(9)-C(10)	1.368(7)	C(17)-H(17B)	0.9400
C(4)-H(4A)	0.9700	C(9)-H(9A)	0.9400	C(18)-H(18B)	0.9400
C(4)-H(4B)	0.9700	C(10)-C(11)	1.381(7)		

*Bindungswinkel [°]:*

N(12)-C(1)-C(2)	115.0(4)	C(3A)-C(4)-H(4F)	109.5
N(12)-C(1)-S(1)	123.5(4)	H(4A)-C(4)-H(4F)	52.4
C(2)-C(1)-S(1)	121.5(4)	H(4B)-C(4)-H(4F)	152.9
C(3A)-C(2)-C(5)	123.3(2)	H(4C)-C(4)-H(4F)	96.6
C(3A)-C(2)-C(3)	47.3	H(4D)-C(4)-H(4F)	109.5
C(5)-C(2)-C(3)	131.4(2)	H(4E)-C(4)-H(4F)	109.5
C(3A)-C(2)-C(1)	115.2(2)	C(2)-C(5)-C(6)	114.6(3)
C(5)-C(2)-C(1)	111.3(3)	C(2)-C(5)-H(5A)	108.6
C(3)-C(2)-C(1)	113.7(2)	C(6)-C(5)-H(5A)	108.6
C(3A)-C(2)-H(2A)	49.0	C(2)-C(5)-H(5B)	108.6
C(5)-C(2)-H(2A)	96.2	C(6)-C(5)-H(5B)	108.6
C(3)-C(2)-H(2A)	96.2	H(5A)-C(5)-H(5B)	107.6
C(1)-C(2)-H(2A)	96.2	C(11)-C(6)-C(7)	118.1(4)
C(3A)-C(2)-H(2B)	100.7	C(11)-C(6)-C(5)	120.7(4)
C(5)-C(2)-H(2B)	100.7	C(7)-C(6)-C(5)	121.3(4)
C(3)-C(2)-H(2B)	53.9	C(8)-C(7)-C(6)	121.3(4)
C(1)-C(2)-H(2B)	100.7	C(8)-C(7)-H(7A)	119.3
H(2A)-C(2)-H(2B)	149.7	C(6)-C(7)-H(7A)	119.3

C(4)-C(3)-C(2)	120.7(2)	C(7)-C(8)-C(9)	119.6(4)
C(4)-C(3)-H(3A)	107.1	C(7)-C(8)-H(8A)	120.2
C(2)-C(3)-H(3A)	107.1	C(9)-C(8)-H(8A)	120.2
C(4)-C(3)-H(3B)	107.1	C(10)-C(9)-C(8)	119.9(5)
C(2)-C(3)-H(3B)	107.1	C(10)-C(9)-H(9A)	120.1
H(3A)-C(3)-H(3B)	106.8	C(8)-C(9)-H(9A)	120.1
C(2)-C(3A)-C(4)	115.5(2)	C(9)-C(10)-C(11)	120.4(5)
C(2)-C(3A)-H(3AA)	108.4	C(9)-C(10)-H(10B)	119.8
C(4)-C(3A)-H(3AA)	108.4	C(11)-C(10)-H(10B)	119.8
C(2)-C(3A)-H(3AB)	108.4	C(6)-C(11)-C(10)	120.8(4)
C(4)-C(3A)-H(3AB)	108.4	C(6)-C(11)-H(11B)	119.6
H(3AA)-C(3A)-H(3AB)	107.5	C(10)-C(11)-H(11B)	119.6
C(3)-C(4)-C(3A)	43.83(14)	C(1)-N(12)-C(13)	126.8(4)
C(3)-C(4)-H(4A)	109.5	C(1)-N(12)-H(12B)	120(6)
C(3A)-C(4)-H(4A)	134.7	C(13)-N(12)-H(12B)	112(6)
C(3)-C(4)-H(4B)	109.5	C(14)-C(13)-C(18)	121.4(5)
C(3A)-C(4)-H(4B)	67.1	C(14)-C(13)-N(12)	119.3(4)
H(4A)-C(4)-H(4B)	109.5	C(18)-C(13)-N(12)	119.2(5)
C(3)-C(4)-H(4C)	109.5	C(13)-C(14)-C(15)	119.2(5)
C(3A)-C(4)-H(4C)	114.0	C(13)-C(14)-H(14B)	120.4
H(4A)-C(4)-H(4C)	109.5	C(15)-C(14)-H(14B)	120.4
H(4B)-C(4)-H(4C)	109.5	C(14)-C(15)-C(16)	120.6(5)
C(3)-C(4)-H(4D)	133.5	C(14)-C(15)-H(15B)	119.7
C(3A)-C(4)-H(4D)	109.5	C(16)-C(15)-H(15B)	119.7
H(4A)-C(4)-H(4D)	58.1	C(17)-C(16)-C(15)	119.1(5)
H(4B)-C(4)-H(4D)	52.2	C(17)-C(16)-H(16B)	120.4
H(4C)-C(4)-H(4D)	116.9	C(15)-C(16)-H(16B)	120.4
C(3)-C(4)-H(4E)	115.3	C(18)-C(17)-C(16)	120.4(5)
C(3A)-C(4)-H(4E)	109.5	C(18)-C(17)-H(17B)	119.8
H(4A)-C(4)-H(4E)	115.7	C(16)-C(17)-H(17B)	119.8
H(4B)-C(4)-H(4E)	96.5	C(17)-C(18)-C(13)	119.2(5)
H(4C)-C(4)-H(4E)	13.0	C(17)-C(18)-H(18B)	120.4
H(4D)-C(4)-H(4E)	109.5	C(13)-C(18)-H(18B)	120.4
C(3)-C(4)-H(4F)	66.7		

*Torsionswinkel [°]:*

N(12)-C(1)-C(2)-C(3A)	-69.6(4)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-178.9(4)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3A)	111.6(3)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.4(7)
N(12)-C(1)-C(2)-C(5)	76.9(5)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0.4(8)
S(1)-C(1)-C(2)-C(5)	-101.8(4)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.2(8)
N(12)-C(1)-C(2)-C(3)-	-121.9(3)	C(7)-C(6)-C(11)-C(10)	0.0(7)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	59.4(4)	C(5)-C(6)-C(11)-C(10)	179.2(4)
C(3A)-C(2)-C(3)-C(4)	-50.8(2)	C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	0.0(8)
C(5)-C(2)-C(3)-C(4)	-151.3(5)	C(2)-C(1)-N(12)-C(13)	178.2(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	52.3(3)	S(1)-C(1)-N(12)-C(13)	-3.0(7)
C(5)-C(2)-C(3A)-C(4)	159.2(5)	C(1)-N(12)-C(13)-C(14)	119.3(6)
C(3)-C(2)-C(3A)-C(4)1	41.2(2)	C(1)-N(12)-C(13)-C(18)	-63.6(7)
C(1)-C(2)-C(3A)-C(4)	-58.7(3)	C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	2.1(8)
C(2)-C(3)-C(4)-C(3A)	44.78(16)	N(12)-C(13)-C(14)-C(15)	179.1(4)
C(2)-C(3A)-C(4)-C(3)	-45.84(19)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-1.1(7)
C(3A)-C(2)-C(5)-C(6)	-31.6(4)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-0.7(8)
C(3)-C(2)-C(5)-C(6)	28.3(5)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	1.6(9)
C(1)-C(2)-C(5)-C(6)	-174.9(4)	C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	-0.6(9)
C(2)-C(5)-C(6)-C(11)	-90.3(5)	C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	-1.2(8)
C(2)-C(5)-C(6)-C(7)	88.8(5)	N(12)-C(13)-C(18)-C(17)	-178.3(5)
C(11)-C(6)-C(7)-C(8)	0.2(7)		

## D Literaturverzeichnis

- [1] V. Grignard, *Ann. Chim.* **1901**, 24, 433-490.
- [2] a) H.W.H.J. Bodewitz, C. Blomberg, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* **1973**, 29, 719-726.  
b) H.W.H.J. Bodewitz, C. Blomberg, F. Bickelhaupt, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1053-1063.
- [3] H.M. Walborsky, A.E. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3288-3296.
- [4] a) M. Tanaka, I. Ogata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 1094.  
b) H. Schumann, B. C. Wassermann, F.E. Hahn, *Organometallics* **1992**, 11, 2803-2811.  
c) D. Dakternieks, K. Dunn, D.J. Henry, C.H. Schiesser, E.R. Tiekink, *Organometallics* **1999**, 18, 3342-3347.
- [5] a) F.R. Jensen, K.L. Nakamaye, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3437-3438.  
b) J. San Filippo, J.W. Nicoletti, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1940-1944.
- [6] a) P.G. Nell, *Dissertation*, Universität Marburg **1999**.  
b) R.W. Hoffmann, P.G. Nell, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 354-355; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 338-340.  
c) R.W. Hoffmann, P.G. Nell, R. Leo, K. Harms, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3359-3365.
- [7] a) J. Villiéras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1511-1520.  
b) R.C. Hahn, J. Tompkins, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 937-940.  
c) C. DeLima, M. Julia, J.-N. Verpeaux, *Synlett* **1992**, 133-134.
- [8] O. Knopff, *Dissertation*, Universität Marburg **2000**.
- [9] a) M.T. Reetz, N. Harmat, R. Mahrwald, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 333-334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31, 342-343.  
b) M.T. Reetz, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 351-359.
- [10] a) N. Inamoto, S. Masuda, *Chem. Lett.* **1982**, 1003-1006.  
b) A.F. Holleman, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, de Gruyter, Berlin, **1985**, S. 152.
- [11] R.W. Hoffmann, O. Knopff, A. Kusche, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1521-1523; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1462-1464.
- [12] D.S. Matteson, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 581, 51-65.
- [13] M.A.M. Capozzi, C. Cardellicchio, F. Naso, P. Tortorella, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2843-2846.
- [14] a) M. Hajo, R. Masuda, T. Saeki, K. Fujimori, S. Tsutsumi, *Synthesis* **1977**, 789-790.  
b) J.P. Lockard, C.W. Schroeck, C.R. Johnson, *Synthesis* **1972**, 485-486.
- [15] a) G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis* **1987**, 173.  
b) G. Solladié, *Synthesis* **1981**, 185-196.  
c) G. Solladié, R.G. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5769-5772.
- [16] G. Quinkert, E. Egert, C. Griesinger, *Aspekte der Organischen Chemie*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Basel, **1995**, S. 375-377 und dort zitierte Literatur.
- [17] a) G.M. Whitesides, J.D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4878-4888.  
b) G. Fraenkel, D.T. Dix, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 979-985.  
c) G.M. Whitesides, M. Witanowski, J.D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2854-2862.  
d) G. Fraenkel, C.E. Cottrell, D.T. Dix, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1704-1708.  
e) M. Witanowski, J.D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 737-741.
- [18] A.G. Davis, B.P. Roberts, *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 317-321.
- [19] a) M.S. Kharash, O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice Hall, New York, **1954**.  
b) B. J. Wakefield, *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1995**.
- [20] T. Holm, I. Crossland, in *Grignard Reagents: New Developments*, ed. H.G. Richey, Jr.,

- J. Wiley & Sons Ltd. , New York, **2000**, S. 1-26.
- [21] a) C.G. Swain, H.B. Boyles, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 870-872.  
b) E.C. Ashby, R.B. Duke, H.M. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1964-1965.
- [22] E.C. Ashby, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 545-569.
- [23] E.C. Ashby, J. Laemmle, H.M. Neumann, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 272-280.
- [24] C. Walling, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6846-6850.
- [25] H. Yamataka, T. Matsuyama, T. Hansafusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4912-4918.
- [26] a) T. Holm, I. Crossland, *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 59-69.  
b) T. Holm, *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 1552-1556.  
c) J.J. Gajewski, W. Bocian, N.J. Harris, L.P. Olson, J.P. Gajewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 326-334.
- [27] D. Griller, K.U. Ingold, P.J. Krusic, H. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6750-6753.
- [28] J.S. Filippio, J.W. Nicoletti, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1940-1944.
- [29] D.E. Bergbreiter, O.M. Reichert, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 125, 119-124.
- [30] D. Dakternieks, K. Dunn, D.J. Henry, *Organometallics* **1999**, 18, 3342-3347.
- [31] B.J. Backes, D.R. Dragoli, J.A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5472-5478.
- [32] W. Kirmse, P. Feyen, W. Gruber, W. Kapmeyer, *Chem. Ber.* **1975**, 108, 1839-1854.
- [33] J. Einhorn, C. Einhorn, J.-L. Luche, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1105-1112.
- [34] J.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2543-2549.
- [35] I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4092-4096.
- [36] a) E.C. Ashby, J.R. Bowers, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2242-2250.  
b) H.M. Walborsky, M.S. Aronoff, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 51, 31-53.
- [37] H.-W. Buckel, F. Wasgestian, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1983**, 87, 154-158.
- [38] M. v. Stackelberg, W. Stracke, *Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem.* **1949**, 53, 118-125.
- [39] F. Arndt, B. Eistert, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1935**, 68, 200-208.
- [40] B. J. Wakefield, *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1995**, S. 197-199.
- [41] a) N.J. Lewis, S.Y. Gabhe, M.R. DeLaMater, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1479-1480.  
b) J.C. Anderson, S.C. Smith, *Synlett* **1990**, 107-108.  
c) E. Vedejs, D.A. Engler, J.E. Telschow *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 188-196.
- [42] F.A. Davis, J. Wei, A.C. Sheppard, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5115-5118.
- [43] a) R.W. Hoffmann, K. Ditrich, *Synthesis* **1983**, 107-109.  
b) K. Ditrich, *Diplomarbeit*, Universität Marburg **1982**.
- [44] M. Taddei, A. Ricci, *Synthesis* **1986**, 633-635.
- [45] a) G. Boche, K. Möbus, K. Harms, M. Marsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2770-2771.  
b) M. Husemann, *Dissertation*, Universität Marburg, **1996**.
- [46] G. Boche, K. Möbus, K. Harms, J.C.W. Lohrenz, M. Marsch, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 604-607.
- [47] J. Aleu, G. Fronza, C. Fuganti, V. Perozzo, S. Serra, *Tetrahedron: Asymmetry* **1988**, 9, 1589-1596
- [48] J.F. Garst, in *Free Radicals*, ed. J.K. Kochi, J. Wiley & Sons Ltd., New York, **1973**, Vol. I, S. 531-532.
- [49] a) *Modern Amination Methods*, ed. A. Ricci, Wiley-VCH, Weinheim **2000**.  
b) P. Dembech, G. Seconi, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1281-1286.  
c) K. Krohn, *Electrophilic Aminations in Organic Synthesis Highlights*, ed. J. Mulzer, H.J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.U. Reissig, VCH, Weinheim, **1991**, S. 45-53.

- d) C. Greck, J.P. Gen t, *Synlett* **1997**, 741-748.  
e) E. Erdik, M. Ay, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1947-1980.
- [50] G. Boche, *Electrophilic Amination in Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry*, ed. G. Helmchen, R.W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, Thieme, Stuttgart, **1995**, Vol. E21e, S. 5133-5157.
- [51] a) H. Tsutsui, T. Ichikawa, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 1869-1878.  
b) K. Narasaka, *persönliche Mitteilung*, **2001**
- [52] a) B.M. Trost, W.H. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1054-1056.  
b) W.H. Pearson, *Dissertation*, University of Wisconsin-Madison, **1982**.
- [53] L.A. Carpino, P.H. Terry, P.J. Crowley, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4336-4340.
- [54] U.B. Paulsen-S rman, K.-H. Jönsson, B.G.A. Lindeke, *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 342-346.
- [55] R.A. Hagopian, M.J. Therien, J. R. Murdoch, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5753-5754.
- [56] J. Holm, I. Crossland, *Acta Chem. Scand. B*, **1979**, 33, 421-428.
- [57] L. Eberson, O. Persson, J.O. Svensson, *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 1293-1300.
- [58] T.V. Magdesieva, I.I. Kukhareva, E.N. Shaposhnikova, G.A. Artamkina, I.P. Beletskaya, K.P. Butin, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 526, 51-58.
- [59] a) B.M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 453-461.  
b) B.M. Trost, *Chem. Rev.* **1978**, 78, 363-382.  
c) L. Field in *Organic Chemistry of Sulfur*, ed. S. Oae, Plenum Press, New York, **1977**, S.303-382.
- [60] Z. B.: M. Rottl nder, L. Boymond, G. Cahiez, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1080-1081.
- [61] B.M. Trost, G.S. Massiot, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4405-4412.
- [62] E. Negishi, F. Liu in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, ed. F. Diederich, P.J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, **1988**, S. 1-47.
- [63] a) E. Negishi, T. Takahashi, K. Akiyoshi in *Catalysis of Organic Reactions*, ed. P.N. Rylander, H. Greenfield, R.L. Augustine, M. Dekker Inc., New York, **1988**, S. 381-407.  
b) V. Farina, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 73-78.
- [64] A. Boudier, C. Darcel, F. Flachsmann, L. Micouin, M. Oestreich, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2748-2761.
- [65] C. Strohmam, F. Villaf  e, D. Schildbach, *Vortrag*, Chemiedozententagung Leipzig, **2001**.
- [66] a) T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 21, 1871-1874.  
b) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 669-679.
- [67] G. Consiglio, C. Botteghi, *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 460-463.
- [68] P.A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485-1486.
- [69] G. Cahiez, H. Avedissian, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6159-6162.
- [70] G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **1998**, 1199-1205.
- [71] a) R.L. Sweany in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, ed. E.W. Abel, F.G.A. Stone, G. Wilkinson, Elsevier Science Ltd., Oxford, **1995**, Vol. 8, S. 41.  
b) R. Scheffold, G. Rytz, L. Walder in *Modern Synthetic Methods*, ed. R. Scheffold, Salle + S uerl nder **1983**, Vol. 3, S. 355-440.  
c) J. Halpern, *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 238-244.  
d) J. Halpern, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1059-1068.
- [72] a) R.J.K. Taylor, *Organocopper Reagents*, Oxford University Press, Oxford, **1994**.  
b) B.H. Lipshutz in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, ed. E.W. Abel, F.G.A. Stone, G. Wilkinson, Elsevier Science Ltd., Oxford, **1995**, Vol. 12, S. 59-130.

- c) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 194-213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 186-204.  
d) J.F. Normant, *Synthesis* **1972**, 63-80.
- [73] E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3902-3924; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3750-3771.
- [74] a) A. Boudier, L.O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4584-4606; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 4414-4435.  
b) C. Darcel, F. Flachsmann, P. Knochel, *Chem. Commun.* **1998**, 205-206.
- [75] G.M. Whitesides, P.E. Kendall, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3718-3725.
- [76] R.J. Linderman, B.D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5428-5430.
- [77] a) P. Knochel, M.C.P. Yeh, S.C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392.  
b) Y. Yamamoto, J. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3240-3241  
c) H.O. House, C.-Y. Chu, J.M. Wilkins, M.J. Umen, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1460-1469.  
d) B.H. Lipshutz, D.A. Parker, S.L. Nguyen, K.E. McCarthy, J.C. Barton, S.E. Whitney, H. Kotsuki, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2873-2879.
- [78] a) P. Knochel, M.C.P. Yeh, S.C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390-2392.  
b) E.J. Corey, J.A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1851-1852.  
c) A. Alexakis, J.F. Normant, *Isr. J. Chem.* **1984**, *24*, 113-117.  
d) M. Rottländer, L. Boymond, L. Bérillon, A. Leprêtre, G. Varcgum, S. Avolio, H. Laaziri, G. Quéguiner, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 767-777.
- [79] a) D.J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-784.  
b) K. Shimoji, H. Taguchi, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1620-1621.
- [80] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57.
- [81] L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel, G. Klebe, *Chem. Ber.* **1959**, *53*, 2279.
- [82] J.M. Williams, R.B. Jbson, N. Yasuda, G. Marchesini, U.-H. Dolling, E.J.J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461-5464.
- [83] J.-F. Normant, G. Cahiez in *Modern Synthetic Methods*, ed. R. Scheffold, Salle + Säuerländer **1983**, Vol. 3, S. 173-216.
- [84] G. Cahiez, B. Laboue, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4439-4442.
- [85] Z. B.: R. Köster in *Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry*, ed. R. Köster, Thieme, Stuttgart, **1984**, Vol.13/3c, S. 215-374.
- [86] H.C. Brown, K.W. Kim, T.E. Cole, B. Singaram, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6761-6764.
- [87] Z. B.:  
a) D.L. Yabroff, G.E.K. Branch, B. Bettman, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1850-1857.  
b) P.A. McCusker, E.C. Ashby, H.S. Makowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5179-5181.
- [88] A. Finch, P.J. Gardner, E.J. Pearn, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 1314-1324.
- [89] K.-P. Zeller, H. Gugel in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, **1989**, Vol. E19b, S. 179-211
- [90] a) T. Harada, A. Oku, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5965-5967.  
b) T. Harada, E. Akiba, A. Oku, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2771-2776.  
c) T. Harada, Y. Nozaki, A. Oku, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5665-5668.
- [91] a) R.H. Ritter, T. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3718-3725.  
b) T. Harada, A. Oku, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5965-5967.  
c) A. Oku, Y. Yamaura, T. Harada, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3732-3734.



- [92] a) R.W. Hoffmann, T. Ruhland, M. Bewersdorf, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 195-196  
b) R.W. Hoffmann, M. Bewersdorf, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1259-1264.
- [93] a) H.C. Stiasny, *Postdoctoral Research Summary*, Universität Marburg, **1996**.  
b) H.C. Stiasny, *Dissertation*, Universität Marburg, **1995**.
- [94] a) R.W. Hoffmann, A. Kusche, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1311-1316.  
b) R.W. Hoffmann, M. Juluis, F. Chemla, T. Ruhland, G. Frenzen, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 6049-6090.  
c) V. Schulze, R.W. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 337-344.  
d) W. Klute, M. Krüger, R.W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1996**, 129, 633-638.
- [95] A. Kusche, *Dissertation*, Universität Marburg, **1993**.
- [96] a) H.C. Stiasny, *Synthesis*, **1996**, 259-264.  
b) J.M. Lansinger, R.C. Ronald, *Synth. Commun.* **1979**, 9, 341-349.  
c) H.W. Geluk, *Synthesis* **1970**, 652-653.  
d) R.W. Hoffmann, P. Bovicelli, *Synthesis* **1990**, 657-659.
- [97] a) T. Takeda, R. Sasaki, A. Nakamura, S. Yamauchi, T. Fujiwara, *Synlett*, **1996**, 273-274.  
b) T. Takeda, R. Sasaki, S. Yamauchi, T. Fujiwara, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 557-566.
- [98] D. Hoch, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, **1954**, 50, 397-402.
- [99] a) M. Julia, A. Rouault, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1833-1840.  
b) G. Descotes, J.-M. Martin, G. Labrit, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 4151-4154.
- [100] a) E.-I. Negishi, K. Akiyoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 646-647.  
b) D.C. Mueller, D. Seyferth, *Organomet. Chem. Synth.* **1970**, 1, 127-144.  
c) M. C. Pirrung, J.R. Hwu, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 565-568.  
d) H. Sinokubo, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4985-4988.  
e) J. Villieras, C. Bacquet, J.F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 97, 325-354.  
f) H. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 100, 189-203.  
g) I. Kuwajima, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 346-347.
- [101] W. Kirmse, *Carbene Chemistry*, Academic press, New York, **1971**, S. 209-265.
- [102] T.R. Hoye, S.J. Martin, D.R. Peck, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 331-337.
- [103] D.N. Kursanov, Z.N. Parnes, N.M. Loim, *Synthesis* **1974**, 633-651.
- [104] H.C. Stiasny, R.W. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 619-624.
- [105] a) T.C. Bruice, U.K. Pandit, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5858-5865.  
b) C. Galli, G. Giovannelli, G. Illuminati, L. Mandolini, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1258-1261.  
c) R.K. Broeckman, S.S. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1033-1041.  
d) D.D. Sternbach, D.M. Rossana, K.D. Onan, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 591-594.  
e) W.H. Okumura, M.L. Curtin, *Synlett*, **1990**, 1-9.  
f) M.E. Jung, J. Gervay, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 224-232.
- [106] J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 509-510.
- [107] H. Gilman, E. A. Zoellner, J. B. Dickey, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 1576-1583.
- [108] W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.
- [109] H.M. Gilow, R. Bradford, E.C. Clifton, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 230-233.
- [110] H. Yamamoto, M. Miura, M. Nojima, S. Kusabayashi, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1986**, 173-182.
- [111] N. Ono, H. Miyake, T. Saito, A. Kaji, *Synthesis* **1980**, 952-953.
- [112] Y. Tamura, H. Annoura, M. Fuji, M. Okura, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 540-549.
- [113] Y. Miura, H. Oka, E. Yamano, M. Morita, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1188-1190.

- [114] V. Schulze, *Dissertation*, Universität Marburg **1997**.
- [115] J.-H.-Youn, R. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1493-1494.
- [116] J.M. Klunder, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2598-2602.
- [117] A. Jart, *Acta Polytech. Scand.* **1965**, 44, 1-54.
- [118] K. Waisser, N. Hounghbedji, M. Machacek, M. Sekera, J. Urban, Z. Odlerova, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, 307-316.
- [119] T. Fueno, O. Kajimoto, K. Izawa, M. Masago, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 43, 1418-1421.
- [120] M. Ochiai, E. Fujita, M. Arimoto, H. Yamaguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 86-93.
- [121] J.B. Hendrickson, M. Singer, M.S. Hussoin, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6913-6914.
- [122] A.R. Katrizky, H.-X. Chang, B. Yang, *Synthesis* **1995**, 503-505.
- [123] S. Zushi, Y. Kodama, Y. Fukuda, K. Nishihata, M. Nishio, M. Hirota, J. Uzawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2113-2119.
- [124] A.P. de Jong, S. W. Fesik, A. Makriyannis, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 1438-1441.
- [125] D.L. Hughes, R.A. Reamer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2967-2971.
- [126] A.G. Bessmertnykh, K.A. Blinov, Y.K. Grishin, N.A. Dornskaya, E.V. Tvertinova, N.M. Yur'eva, I.P. Beletskaya, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6069-6076.
- [127] D. Klamann, P. Weyerstahl, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 2534-2538.
- [128] H.B. Kagan in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, ed. G. Wilkinson, Pergamon Press Ltd., Oxford, **1982**, S. 488-490.  
*In-situ*-Herstellung: Y. Becker, A. Eisenstadt, J.K. Stille, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2145-2151.
- [129] J.A. Cerecada-Perez, R. Perez-Ossorio, M.L. Quiroga-Feijoo, *An. Quim.* **1979**, 75, 349-356.
- [130] G. Boche, K. Buckl, D. Martens, D. R. Schneider, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1135-1171.
- [131] M. Larcheveque, E. Ignatova, T. Cuvigny, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 177, 5-15.
- [132] Y. Kawai, K. Saitou, K. Hida, D. H. Dao, A. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 2633-2638.
- [133] E.D. Bergman, R. Corett, *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1507-1510.
- [134] G. Poivedevin, P. Foy, T. Rull, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979** (II), 196-198.
- [135] C.A. Ogle, S.W. Martin, M.P. Dziobak, M.W. Urban, G.D. Mendenhall, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3728-3733.
- [136] L. Zhu, R.M. Wehmeyer, R.D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1445-1453.